



ORDINE PROVINCIALE
DEI MEDICI CHIRURGHI
E DEGLI ODONTOIATRI DI
BOLOGNA

Provider Nazionale n. 3744

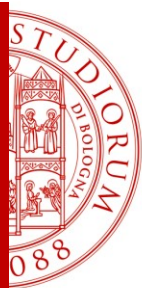
59° Corso di Aggiornamento Medico “FRANCO FERRATINI”

IPERPARATIROIDISMI

Giovedì 16 Novembre 2023

Sala Conferenze

Ordine Provinciale dei Medici-Chirurghi e degli Odontoiatri di Bologna
Via Giovanna Zaccherini Alvisi n. 4 – Bologna



DIPARTIMENTO

SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE - DIMEC

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DEPARTMENT OF
MEDICAL AND SURGICAL SCIENCES

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna



A TRIBUTE TO PROF. RENATO PASQUALI

WHAT'S HOT IN ENDOCRINOLOGY AND DIABETES

BOLOGNA 14-15 DECEMBER 2023



ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

L'iperparatiroidismo primitivo: la terza endocrinopatia più frequente al mondo

Prof. Uberto Pagotto e Dott. Guido Zavatta

**Alma Mater Studiorum Università di Bologna
U.O.C. di Endocrinologia, Prevenzione e Cura del Diabete
IRCCS Policlinico S. Orsola di Bologna**



DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Ai sensi dell'art. 76 del Regolamento applicativo dell'Accordo Stato-Regioni 02.02.2017, il Prof. Uberto Pagotto dichiara che negli ultimi DUE ANNI ha avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- **Unrestricted Grant:**

Astra-Zeneca, Therascience Lignaform

- **Membro di Advisory Board:**

Novo Nordisk, Sciterion, UVET, Pfizer, Lilly Italia

- **Speaker fee:**

Novo Nordisk, Astra-Zeneca, Medinfar, Bruno Farmaceutici, Rhythm Pharma, International Medical Press

- **Scientific Research Consultant:**

Lilly Italia, IPSEN International

Ai sensi dell'art. 76 del Regolamento applicativo dell'Accordo Stato-Regioni 02.02.2017, il Dr. Guido Zavatta dichiara che negli ultimi DUE ANNI non ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Iperparatiroidismo

Patologia endocrina:

1. **Diabete mellito**
2. **Tireopatie**
3. **Iperparatiroidismo primario**

Melton et. al JBMR 2002

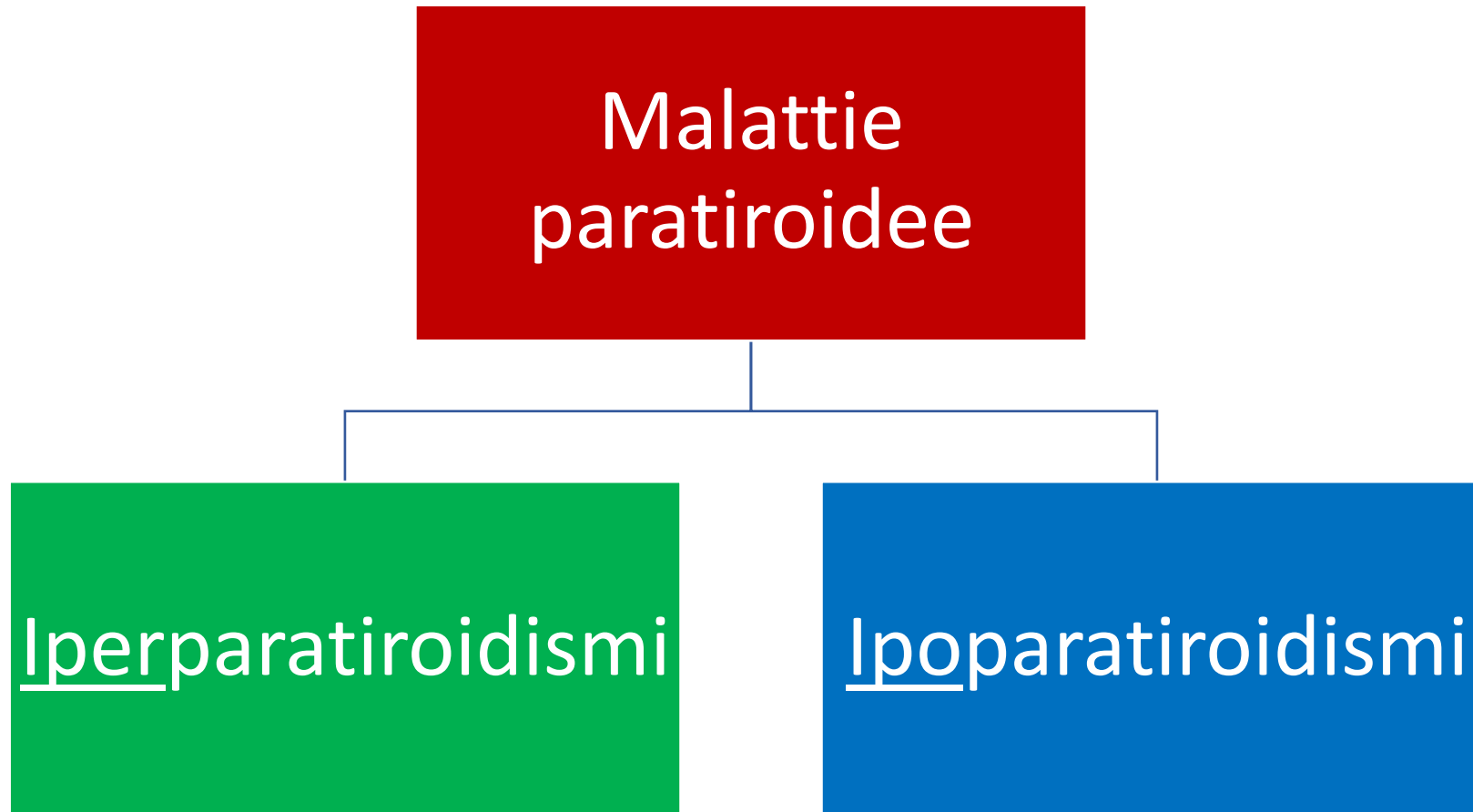


Agenda

- Perché è importante l'iperparatiroidismo primario?
- Il calcio: uno ione in secondo piano
- Calcio e fosforo e vitamina D nell'iperparatiroidismo
- Necessità dell'ecografista e radiologo esperto
- Il paziente giovane: cosa può nascondere? Le forme familiari
- Qual è il beneficio del paziente in caso di diagnosi e terapia corretta?
- Gestione clinica e possibilità di cura con la chirurgia



Introduzione



Lo spettro delle patologie da alterato PTH

Iperparatiroidismo primario: ($\uparrow$ PTH)

Disordine metabolico frequente (3° endocrinopatia dopo diabete e tireopatie).

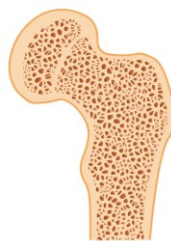
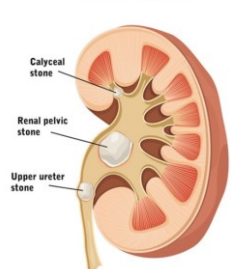
Secrezione eccessiva di paratormone da parte di una o più ghiandole paratiroidi.

Causa più comune di **ipercalcemia** nella popolazione generale (++ asintomatica)

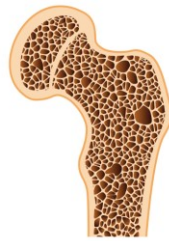
Incidenza aumenta con l'età, più elevata nelle donne.

Complicanze (nefrolitiasi, osteoporosi).

KIDNEY STONES



Osso Normale

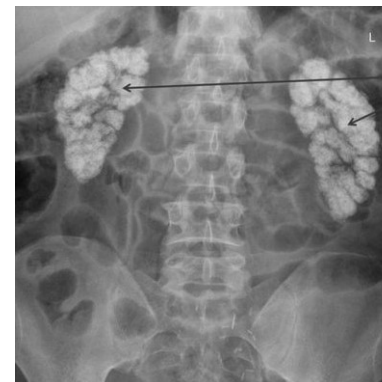


Osteoporosi

Ipoparatiroidismo: ($\downarrow$ o assenza di PTH)

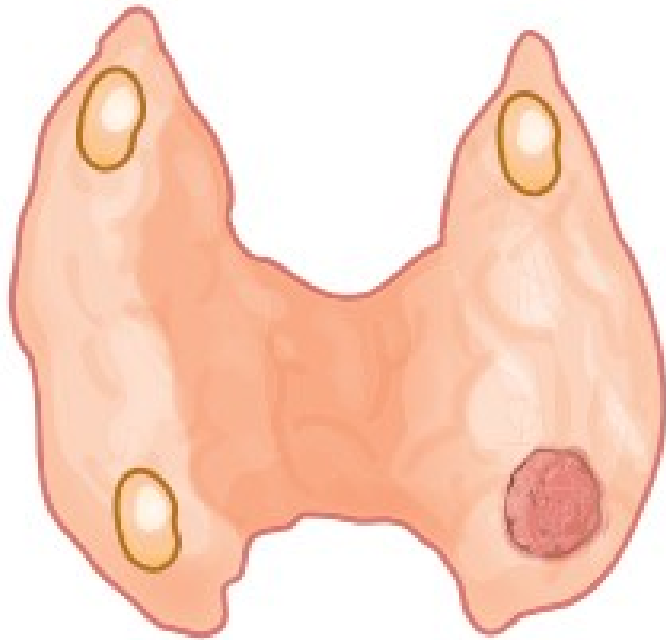
Malattia rara che determina ipocalcemia e iperfosfatemia, prevalentemente ad eziologia iatrogena (tiroide/collo).

Complicanze: nefrolitiasi, nefrocalcinosi, insufficienza renale cronica, cardiovascolari, qualità di vita ridotta



Novità
terapeutiche in
sperimentazione

CLASSIFICAZIONE



Iperparatiroidismi:

- Primario → Endocrinologi
- Secondario → Dipende dalla causa
- Terziario → Nefrologi (es. Post-Trapianto renale)

DEFINIZIONE

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO



Causa più comune di **ipercalcemia** in pazienti ambulatoriali

- Risultato di una **anormale** e relativamente incontrollata **secrezione** di **paratormone** (PTH) da parte di una o più ghiandole paratiroidi

- 3 fenotipi clinici
 - Asintomatico
 - Sintomatico
 - Normocalcemico

IPERCALCEMICI o CLASSICI

- Principali complicanze
 - OSSEE:** Fratture da fragilità; ridotta massa ossea; dolore osseo; osteite fibrosa cistica
 - RENALI:** Nefrolitiasi; ipercalciuria; ridotta funzionalità renale; nefrocalcinosi
 - ALTRE:** Neuropsicologiche; cardiovascolari; gastrointestinali



Diagnosi di iperparatiroidismo primitivo: ... è semplice

Iperparatiroidismo primario sottintende un eccesso di secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più ghiandole paratiroidi, svincolata dai meccanismi di controllo fisiologici

La diagnosi è relativamente semplice quando è presente ipercalcemia, una diagnosi che parte dal laboratorio:

Ca⁺⁺

«...si pone in presenza di valori elevati di calcemia corretta per albumina, in presenza di PTH elevato o inappropriatamente normale, in almeno due occasioni, a distanza di almeno due settimane...»

PTH

Linee guida ISS 2023



La calcemia corretta per albumina

$$\text{Calcemia corretta} = \text{Calcemia totale} + [0.8 * (4.0 - \text{albumina})]$$

In altre parole: la calcemia corretta va aumentata di 0.8 mg/dL per ogni riduzione di 1 gr/dL delle concentrazioni di albumina

ES:

Calcemia totale = 10.0 mg/dL
Albumina = 3 gr/dL



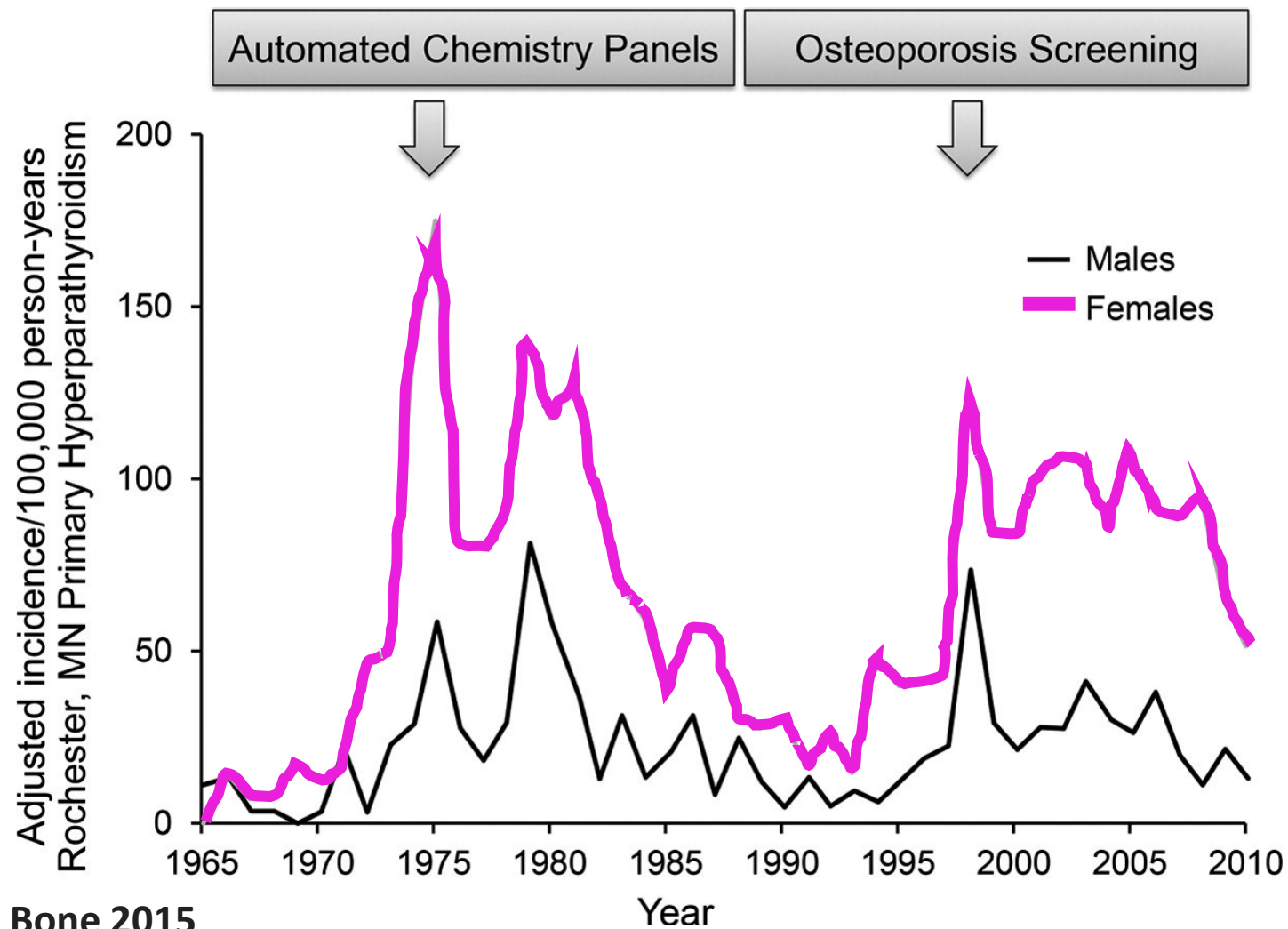
Calcio corretto = 10.8 mg/dL



IPERCALCEMIA !



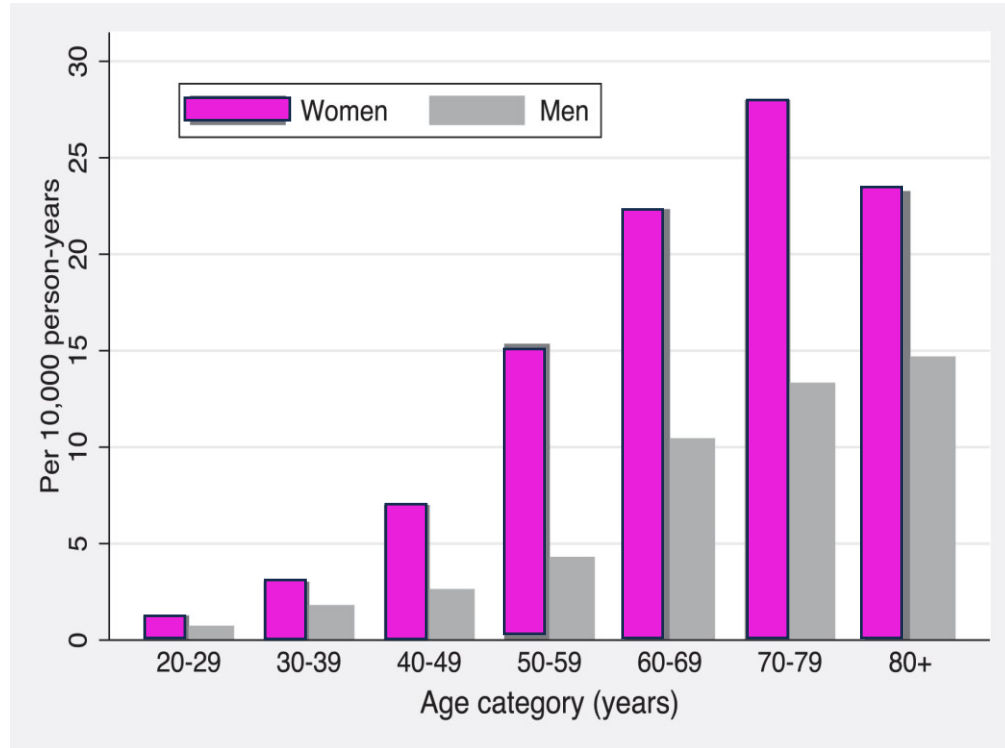
Epidemiologia: studi di popolazione (USA)



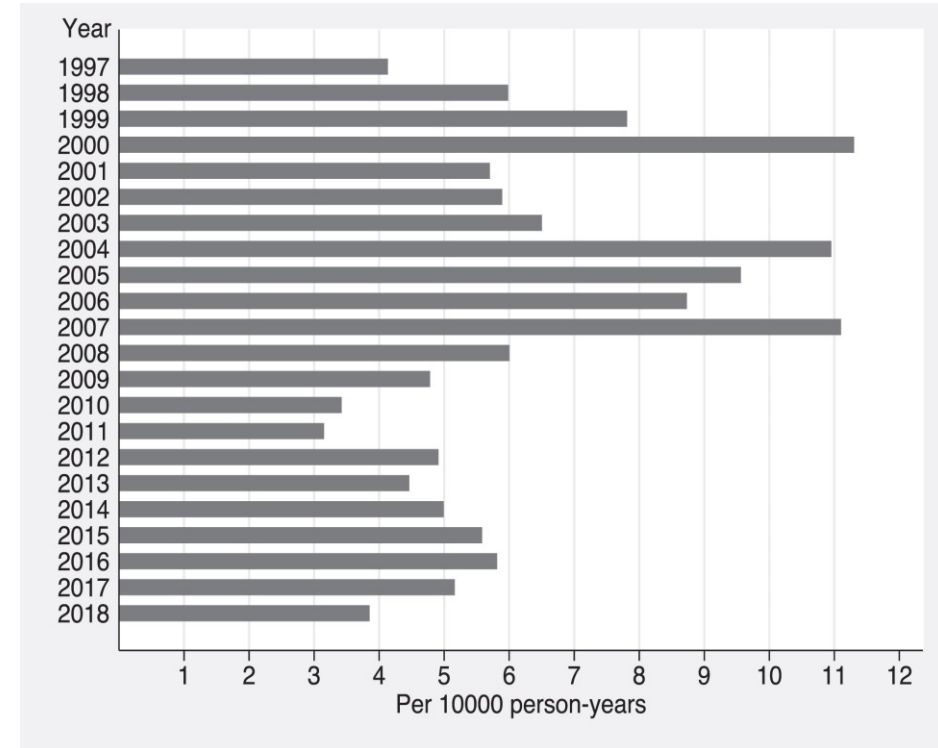
Griebeler ML, et al. Bone 2015



Epidemiologia: studi di popolazione (Europa)



Prevalenza nella popolazione: 0.84%



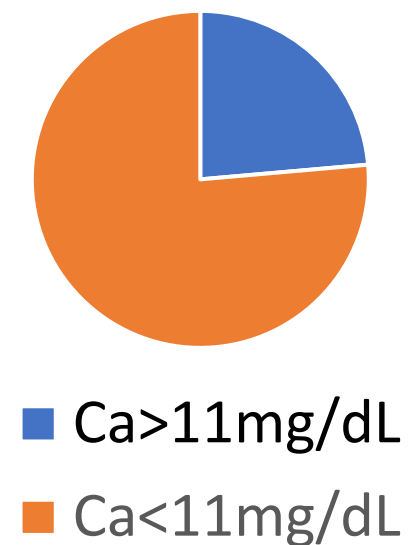
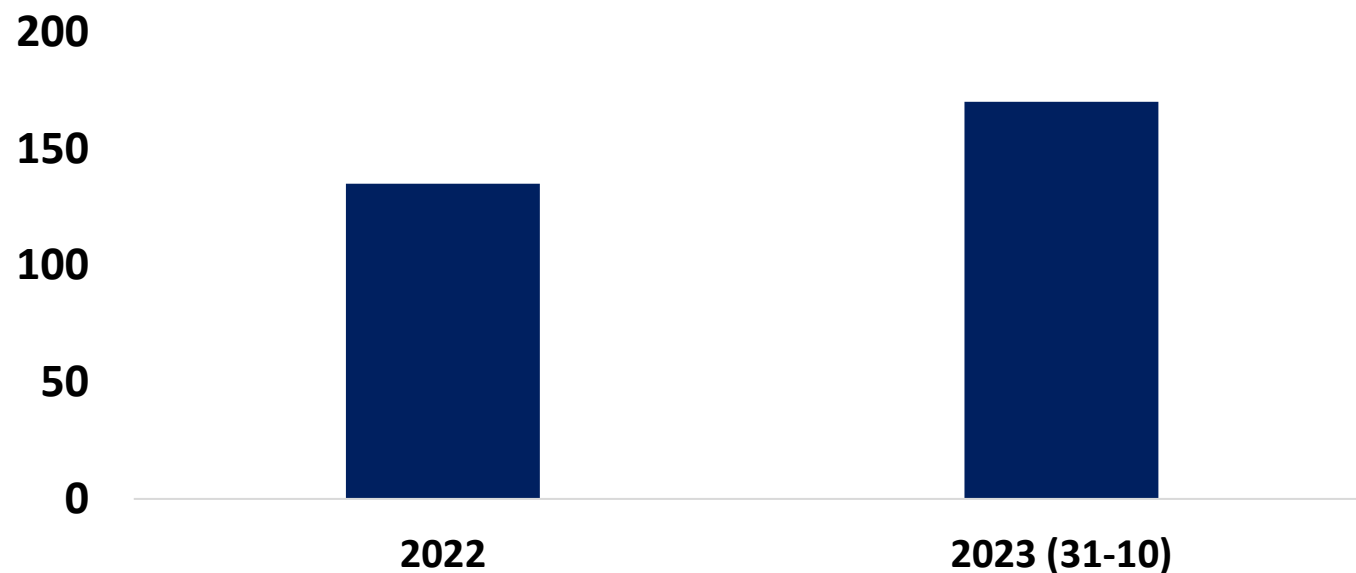
Incidenza stabile: 4-6/10000 persone/anno

Soto-Pedre et al. JCEM 2023



UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete – Amb. Paratiroidi (Bologna)

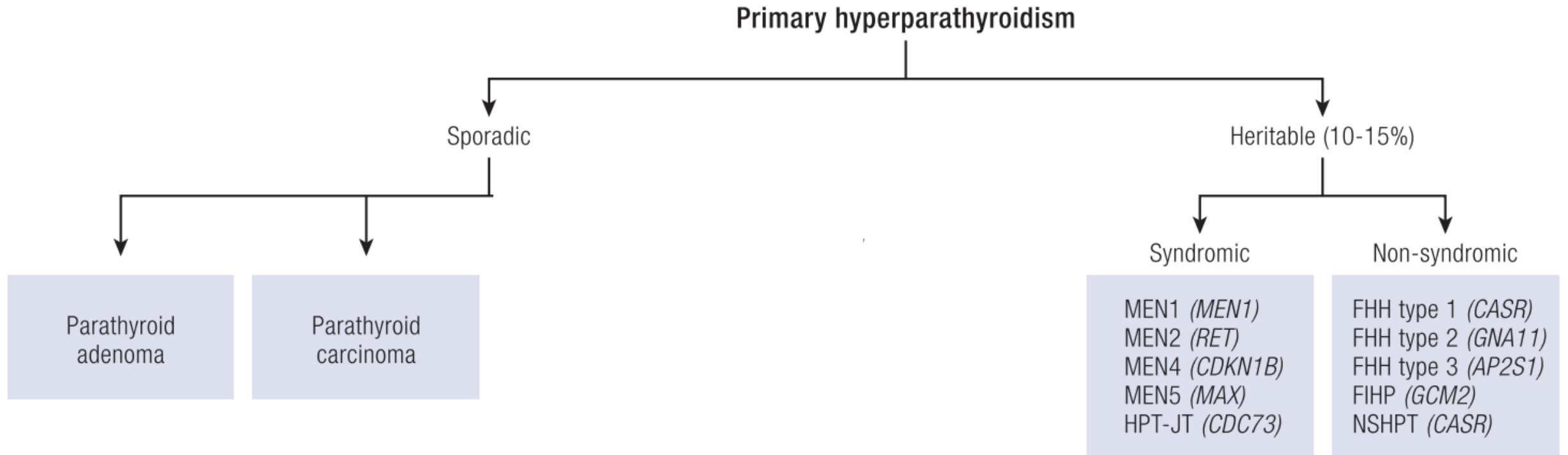
Nuove diagnosi di iperparatiroidismo primario (iper e normocalcemicici)



Fonte: Cartella Elettronica UOC

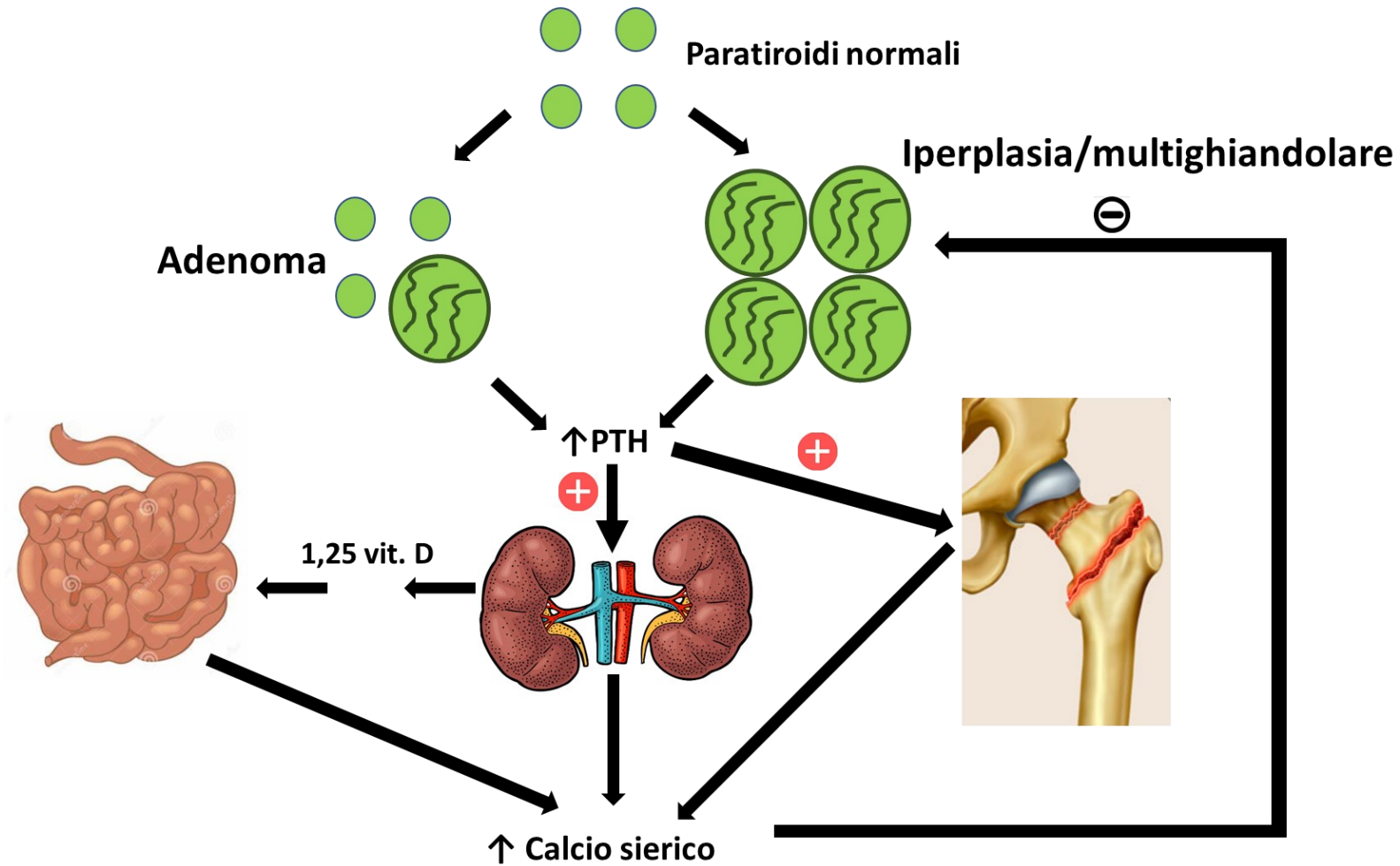


Forme di iperparatiroidismo primitivo



Endocrine Reviews, 2023

Meccanismi alla base dell'ipercalcemia nell'iperparatiroidismo primitivo





Approccio al paziente con ipercalcemia

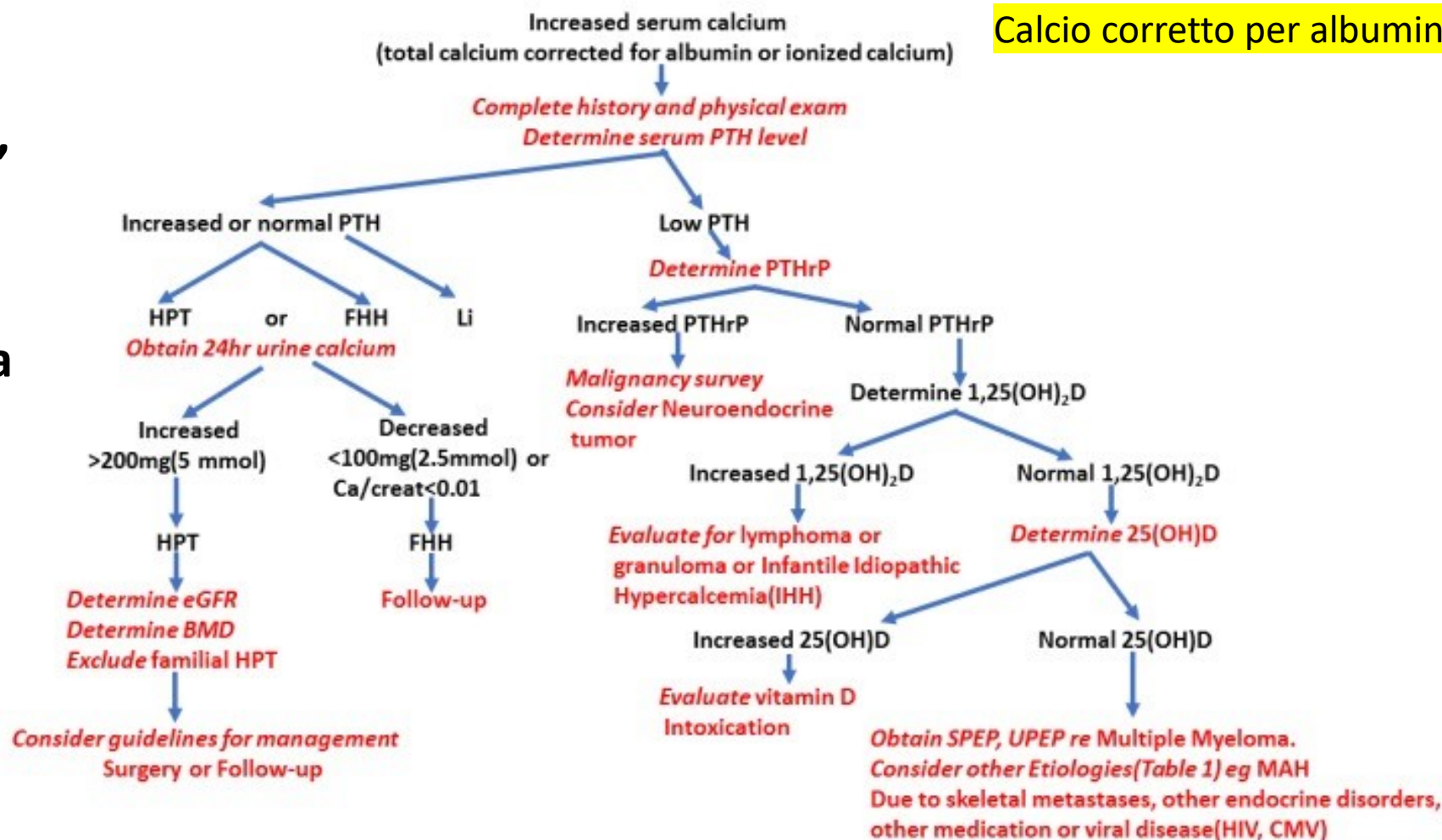
La causa dell'ipercalcemia va sempre ricercata e spiegata

«.....Anche se 10.6 mg/dL (con v.n.<10.5 mg/dl).....»

Ipercalcemia – cosa fare

Il primo 'step' una volta accertata l'ipercalcemia è **SEMPRE** la misurazione del PTH

Calcio corretto per albumina / calcio ionizzato



David Goltzman,
ENDOTEXT 2023

Ipercalcemie: quando accelerare l'iter

- ❑ LIEVI (calcemia < 12 mg/dL) → visita endocrinologica differibile
- ❑ MODERATE (calcemia 12-13.9 mg/dL) → visita endocrinologica semiurgente
- ❑ SEVERE (calcemia > 14 mg/dL) → PS





L'importanza del fosforo

Serum Phosphate: A Neglected Test in the Clinical Management of Primary Hyperparathyroidism

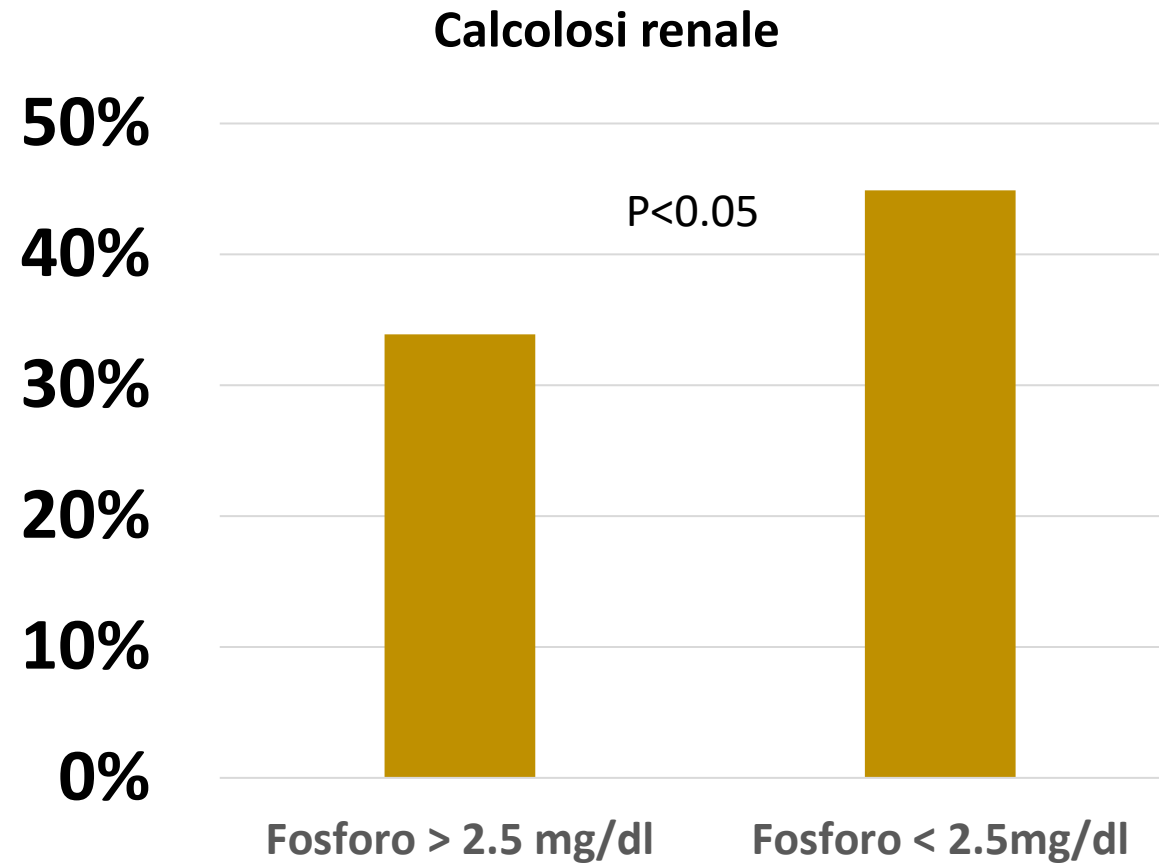
Elena Castellano,¹ Roberto Attanasio,² Alberto Boriani,³ Micaela Pellegrino,¹ and Giorgio Borretta¹

¹Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Santa Croce and Carle Hospital, 12100, Cuneo, Italy; ²IRCCS Orthopedic Institute Galeazzi, Endocrinology Service, 20161, Milan, Italy; and ³Medical Physics Department, Santa Croce and Carle Hospital, 12100, Cuneo, Italy

JCEM 2022

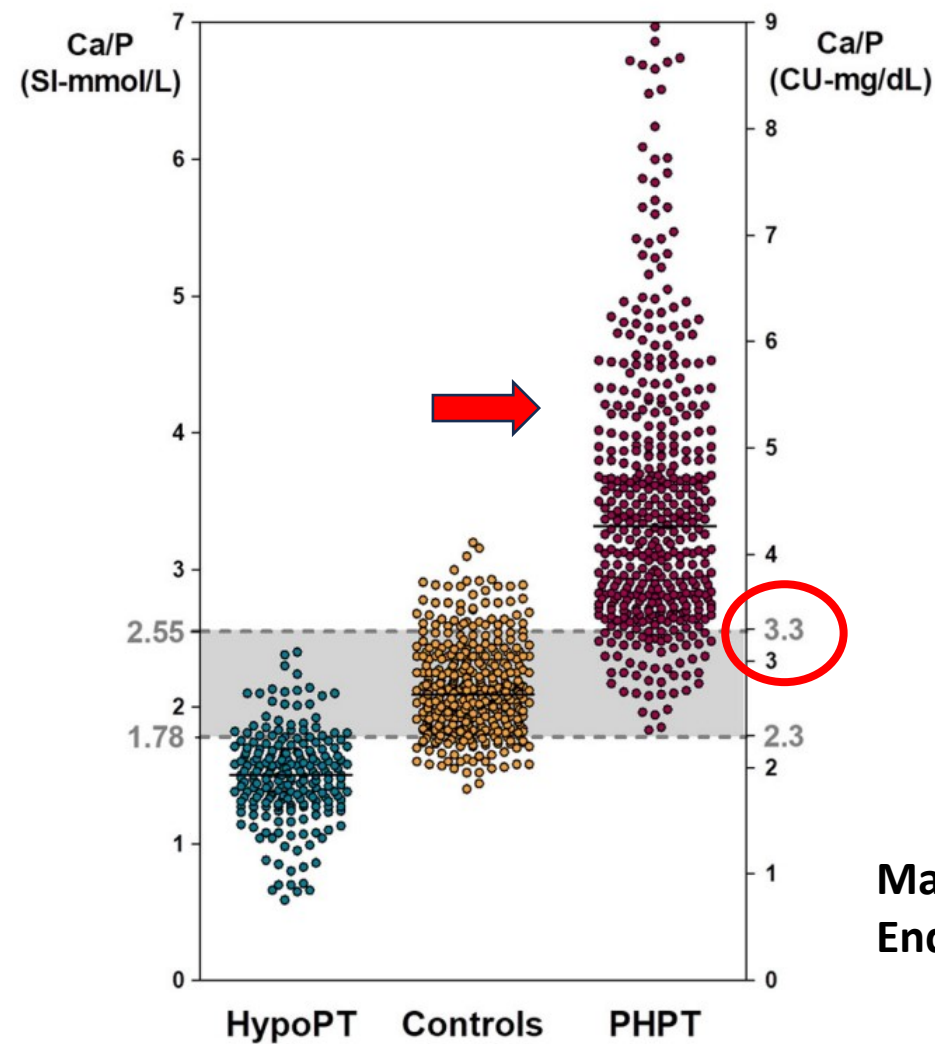
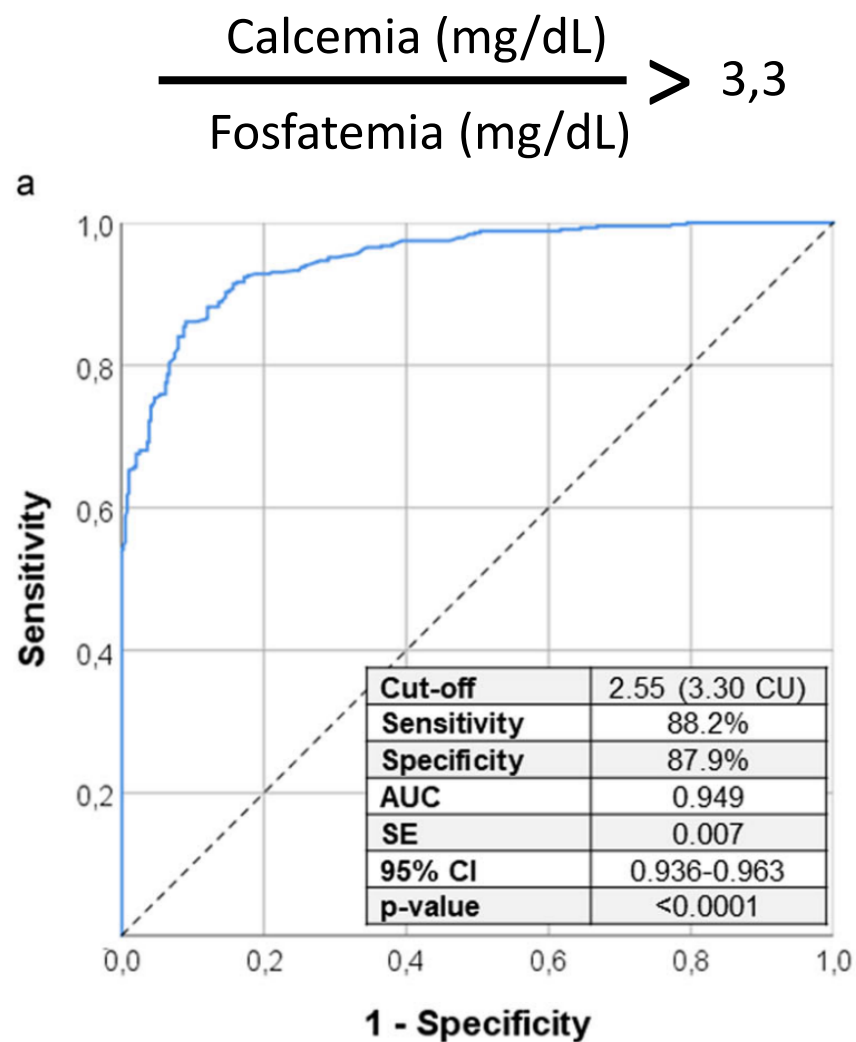


Fosforo e gravità dell'iperparatiroidismo primario



Castellano et. al JCEM 2022

Il rapporto Calcio/Fosforo come screening



Madeo et. al.
Endocrine 2020



DIAGNOSI IN ACCORDO ALLE LINEE GUIDA

Diagnosi:

1. **How should primary hyperparathyroidism (PHPT) be diagnosed?**

1.1. Hypercalcemic PHPT: an elevated serum calcium adjusted for albumin in the presence of an elevated or inappropriately normal intact parathyroid hormone (PTH) (utilizing either a second or third generation assay) on two occasions at least 2 weeks apart.

2 x 2

Bilezikian et al. JBMR 2022



DEFINIZIONE IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCEMICO

Diagnosi:

- 1.3. Normocalcemic PHPT: normal adjusted total calcium and normal ionized calcium levels along with elevated intact PTH (utilizing either a second or third generation assay) on at least two occasions over 3–6 months after all alternative causes for secondary hyperparathyroidism have been ruled out.

How should patients with PHPT be evaluated?

- 3.1. Biochemical: Measure adjusted total serum calcium (ionized if normocalcemic PHPT is a consideration), phosphorus, intact PTH, 25OHD, creatinine

Bilezikian et al. JBMR 2022

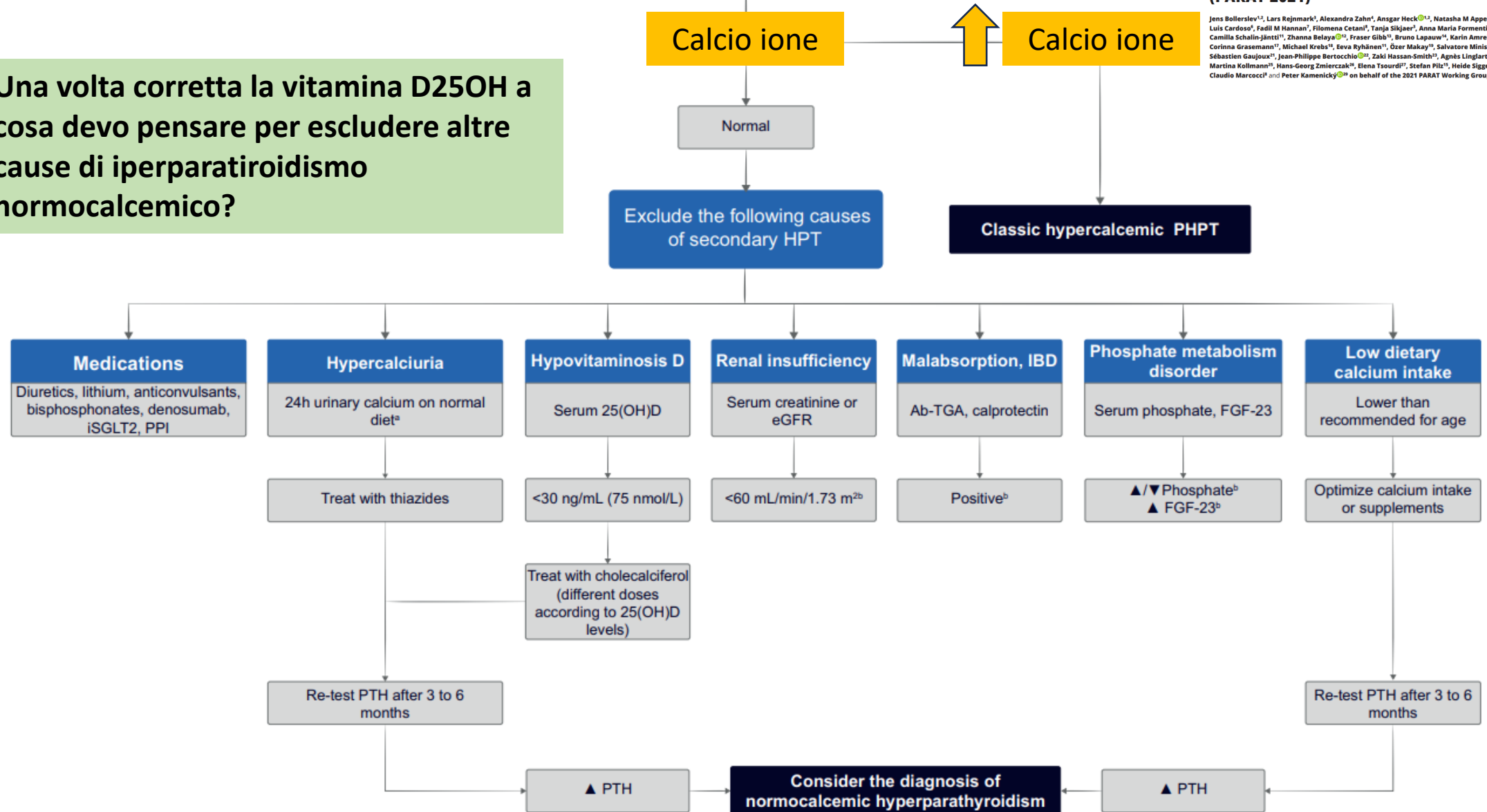


Iperparatiroidismo normocalcémico (?)



Una volta corretta la vitamina D25OH a cosa devo pensare per escludere altre cause di iperparatiroidismo normocalcémico?

Approach to the patient with confirmed elevated PTH and normal corrected total calcium levels





**Da dove può nascere una diagnosi di
iperparatiroidismo primario oltre alla calcemia?**

Osteoporosi

Calcolosi renale

Esami di I livello dell'osteoporosi dopo la MOC

Esami di I livello
VES
Emocromo completo
Protidemia frazionata
Calcemia
Fosforemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatininemia
Calciuria delle 24 h

Esami di II livello
Calcio ionizzato
TSH
Paratormone sierico
25-OH-vitamina D sierica
Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
Testosterone totale nei maschi
Immunofissazione sierica e/o urinaria
Anticorpi anti-transglutaminasi (+ Ig totali e con dieta libera contenente glutine)
Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina e% di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

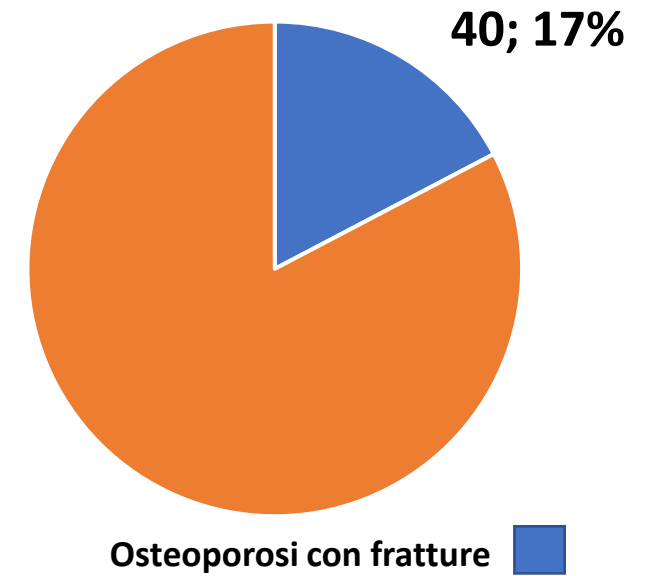
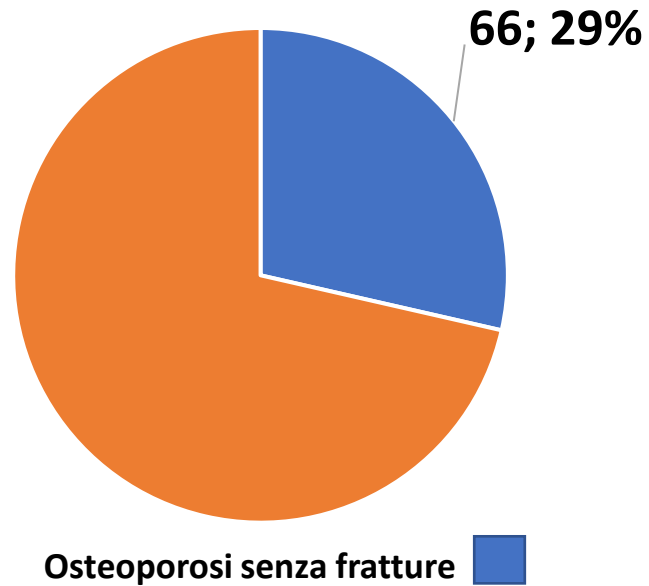
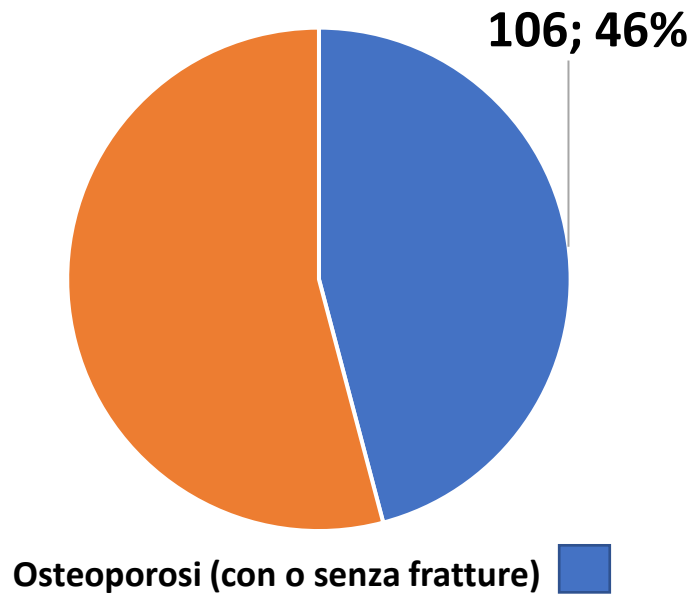
La normalità dei semplici esami bioumorali di I livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (Raccomandazione di grado A)

Linee Guida Osteoporosi SIOMMMS 2011



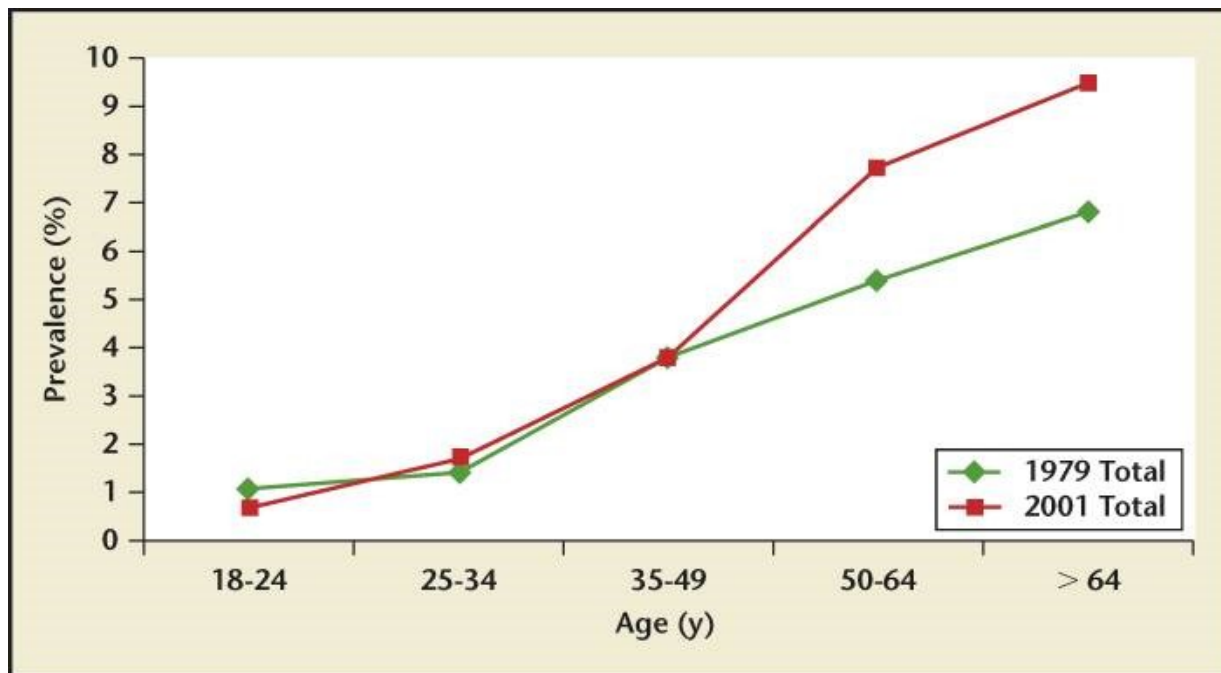
UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete – Amb. Paratiroidi

Iperparatiroidismo primario **ipercalcemico**
(2022-2023)
N=231

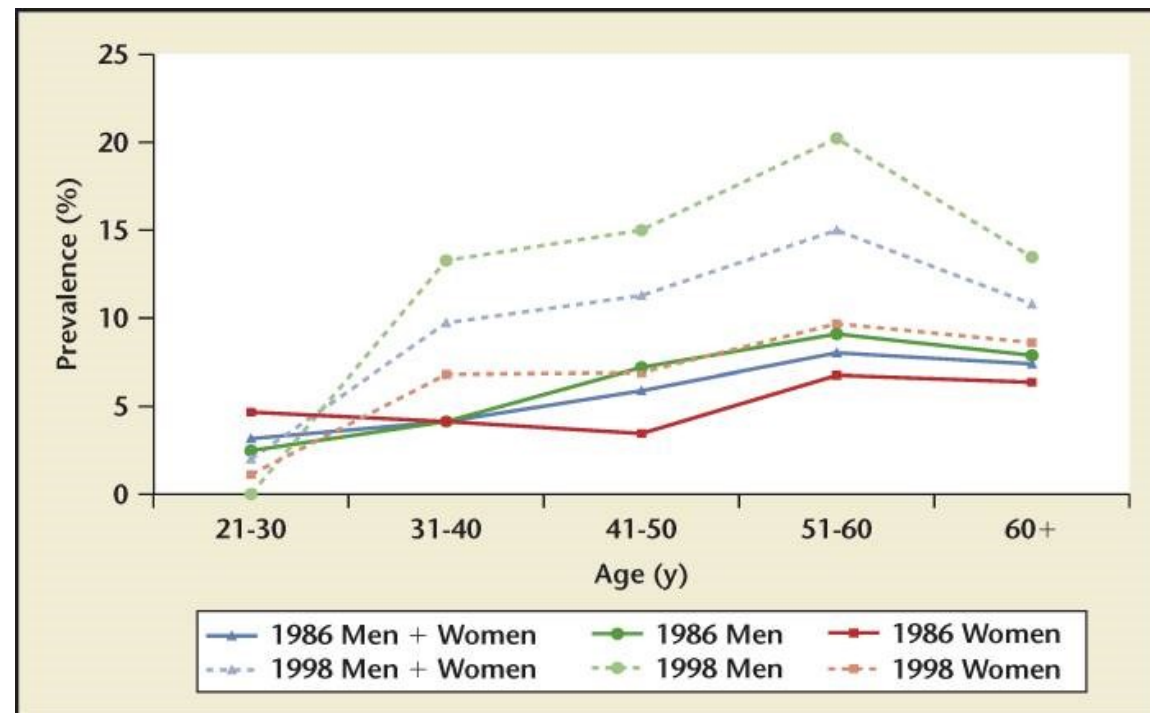


Fonte: Cartella Elettronica UOC

Epidemiologia della calcolosi renale nella popolazione generale



In Germania



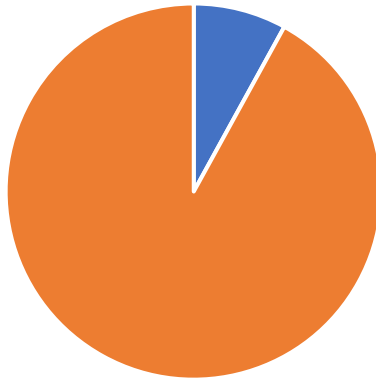
A Milano

≈ 5-10%

Romero V et.al. Rev Urol. 2010

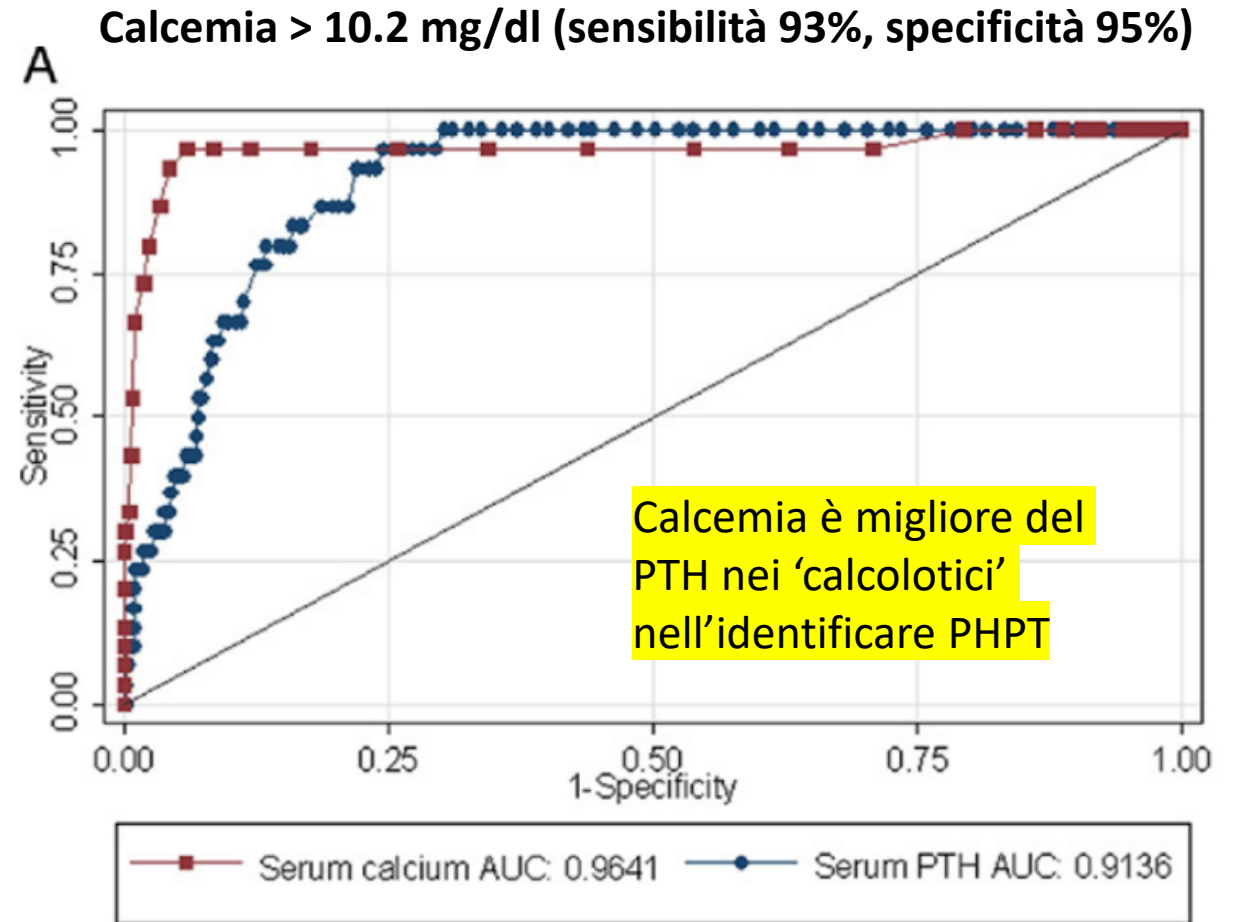
Nefrolitiasi.. quando tutto inizia dai calcoli

Iperparatiroidismo primario
ipercalcemico nella calcolosi renale



2-8%

Rodman JS et. al: Urol Clin North Am 2000



Sorensen MD et al. J Urol. 2012



Nefrolitiasi.. quando tutto inizia dalla diagnosi di iperparatiroidismo primario

IERI

OGGI

Changing Profile of Primary Hyperparathyroidism

Symptom	Cope ¹ (1930–1965)	Heath et al. ⁵ (1965–1974)	Mallette et al. ⁸ (1965–1972)	Silverberg et al. ^{24,25} (1984–2008)
Nephrolithiasis	57%	51%	37%	17%
Skeletal disease	23%	10%	14%	1.4%
Hypercalciuria	NR ^a	36%	40%	39%
Asymptomatic	0.6%	18%	22%	80%

^aNot reported.

Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med. **1966**

Mundy GR, et al. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. Lancet. **1980**

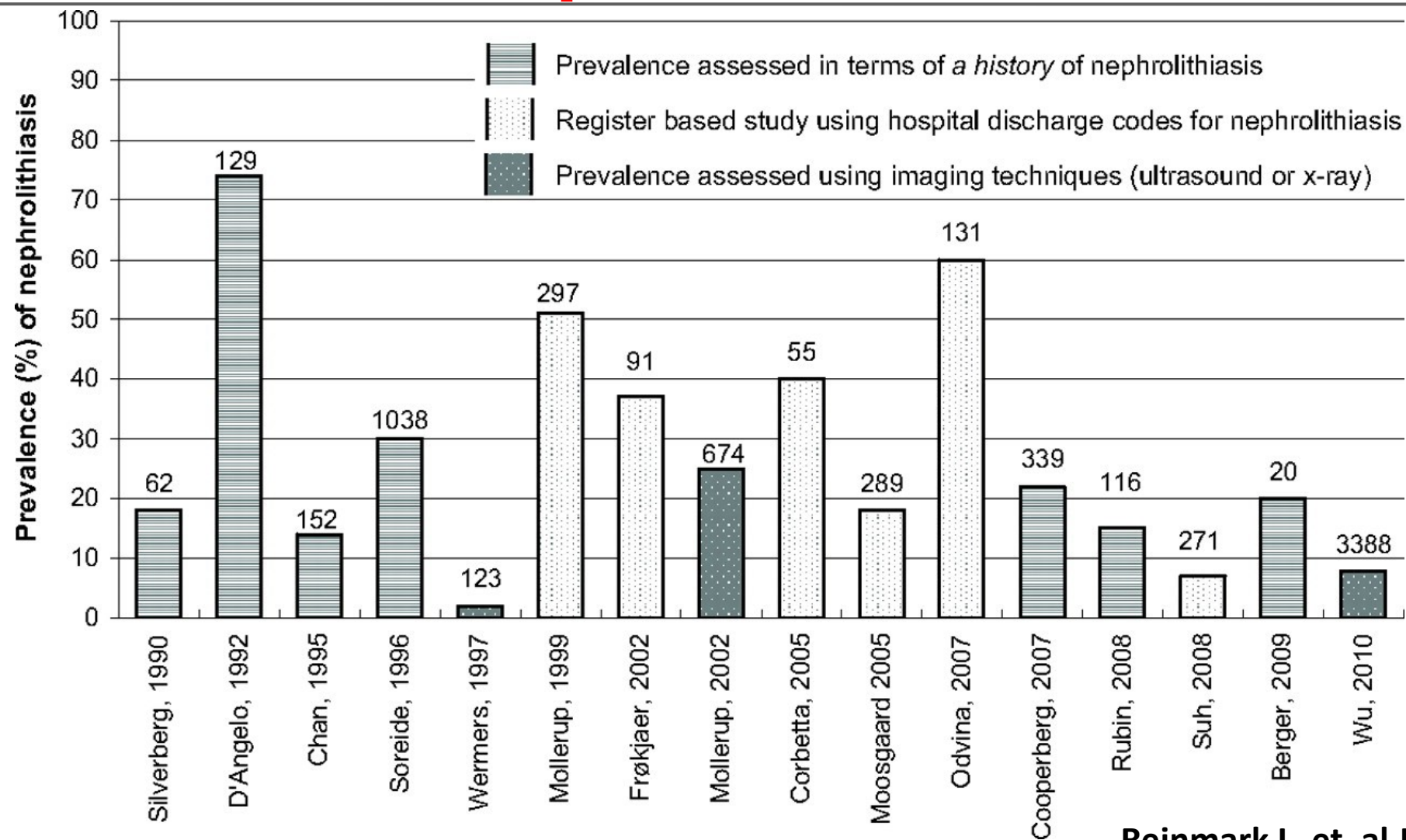
Mallette LE, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. Medicine (Baltimore). **1974**

Silverberg SJ, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med. **1999**

Rubin MR et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab. **2008**

The Parathyroids (3° ed), Chapter 21, p. 318

Nefrolitiasi.. quando si inizia dalla paratiroide



Da <10%
fino a >70%

**MOLTO
VARIABILE
A SECONDA
DELLE
COORTI**

Rejnmark L. et. al JCEM 2011

...MA E' SOLO UN PROBLEMA DI CALCOLOSI RENALE E/O OSTEOPOROSI?

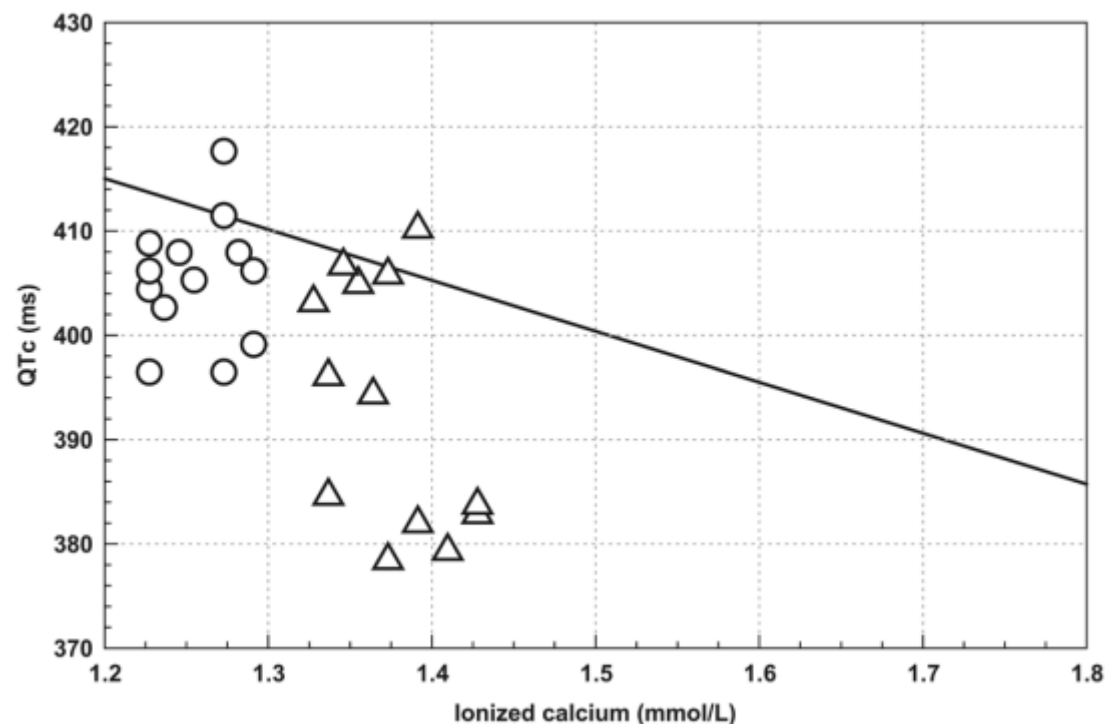
Iperparatiroidismo primario e salute cardiovascolare

Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring

Jessica Pepe, Cristiana Cipriani, Mario Curione, Federica Biamonte, Luciano Colangelo, Vittoria Danese, Veronica Cecchetti, Chiara Sonato, Federica Ferrone, Mirella Cilli and Salvatore Minisola

Department of Internal Medicine and Medical Disciplines, 'Sapienza' University of Rome, Rome, Italy

Correspondence
should be addressed
to J Pepe
Email
jessica.pepe@uniroma1.it



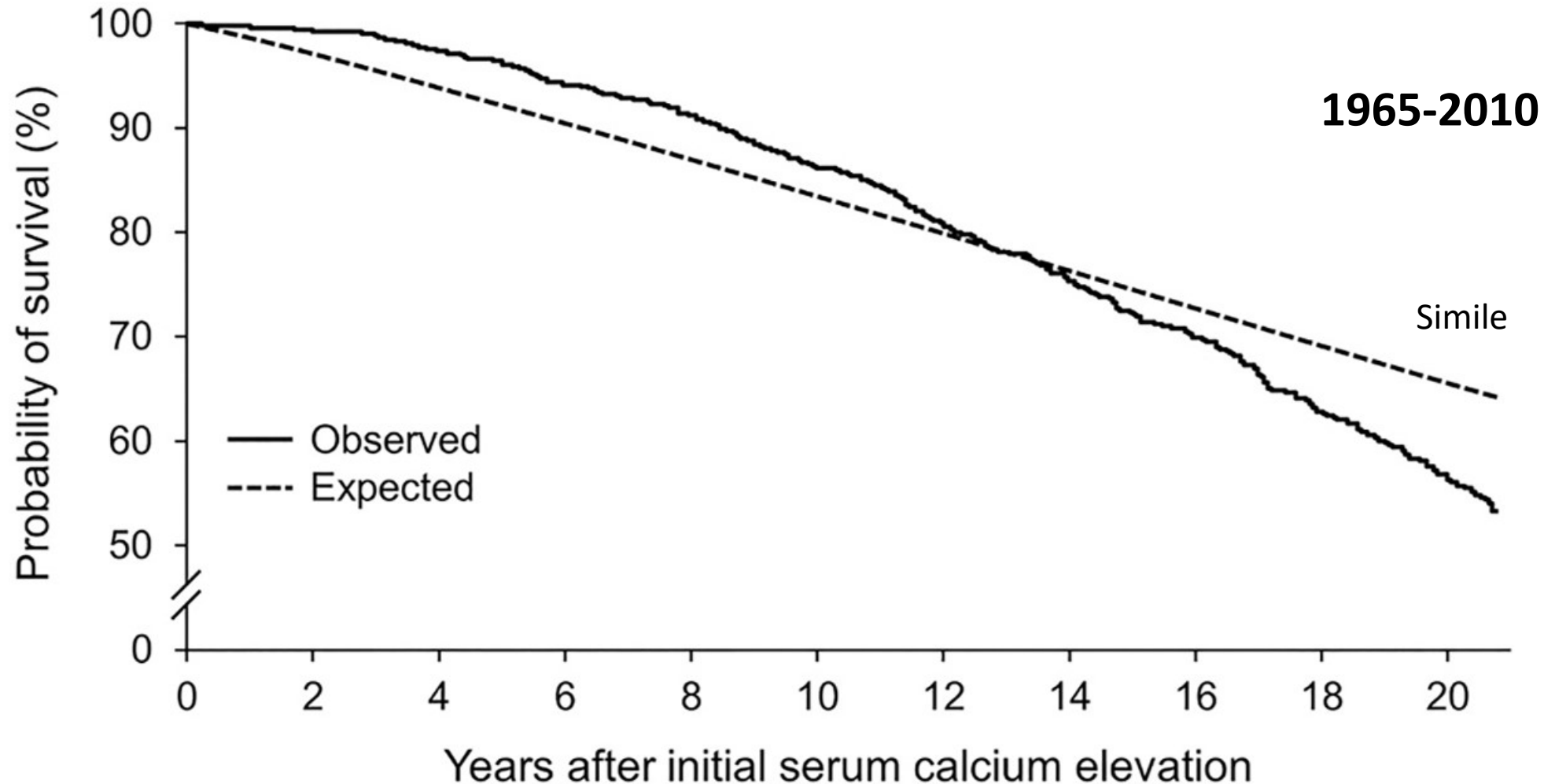
QT_c correla negativamente con Ca⁺⁺

↑ Battiti prematuri sopraventricolari e ventricolari. Si riducono dopo la paratiroidectomia.

Non sembra aumentato il rischio di altre aritmie.

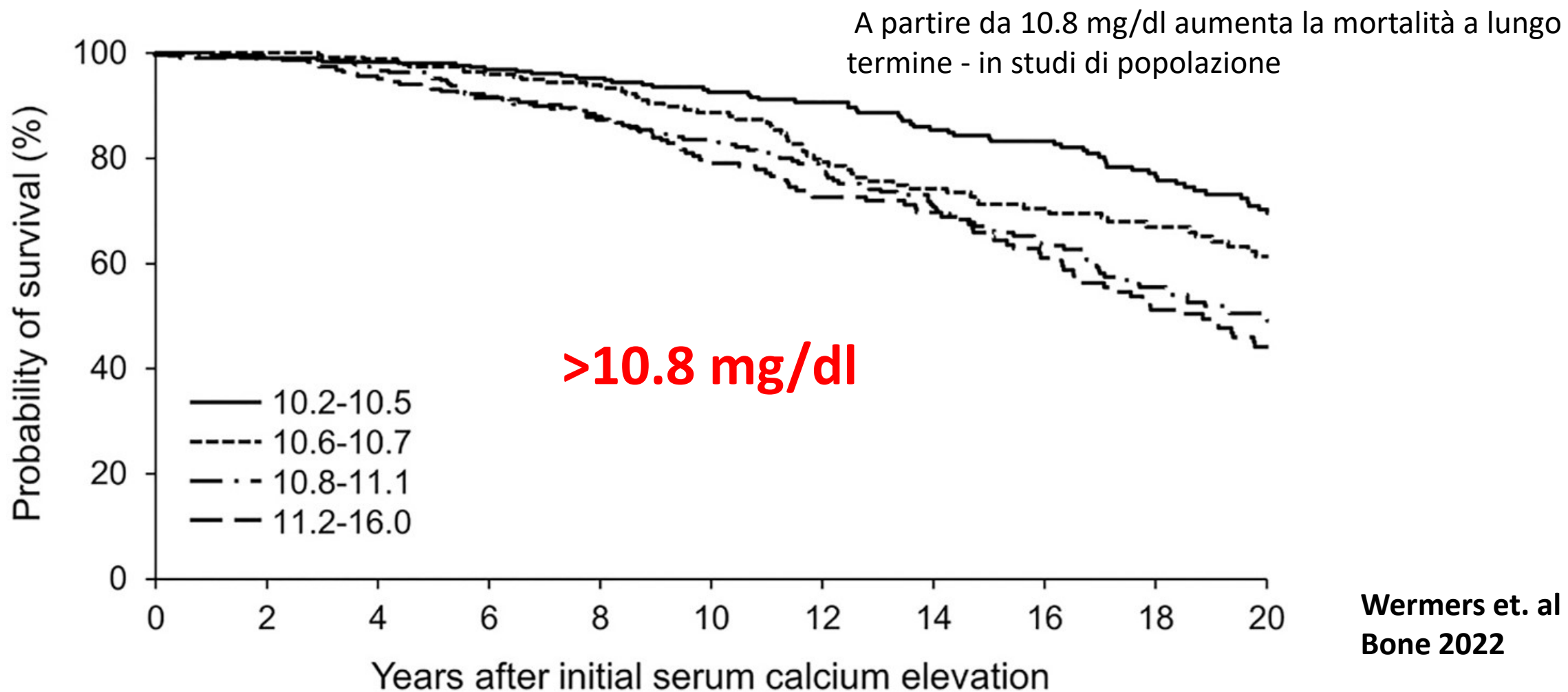
Pepe et. al EJE 2018

Mortalità ?.. Da studio di popolazione



Wermers et. al
Bone 2022

Mortalità ?... Stratificata per calcemia





Mortalità generale se sottoposto a chirurgia

La paratiroidectomia determina benefici sulla mortalità?

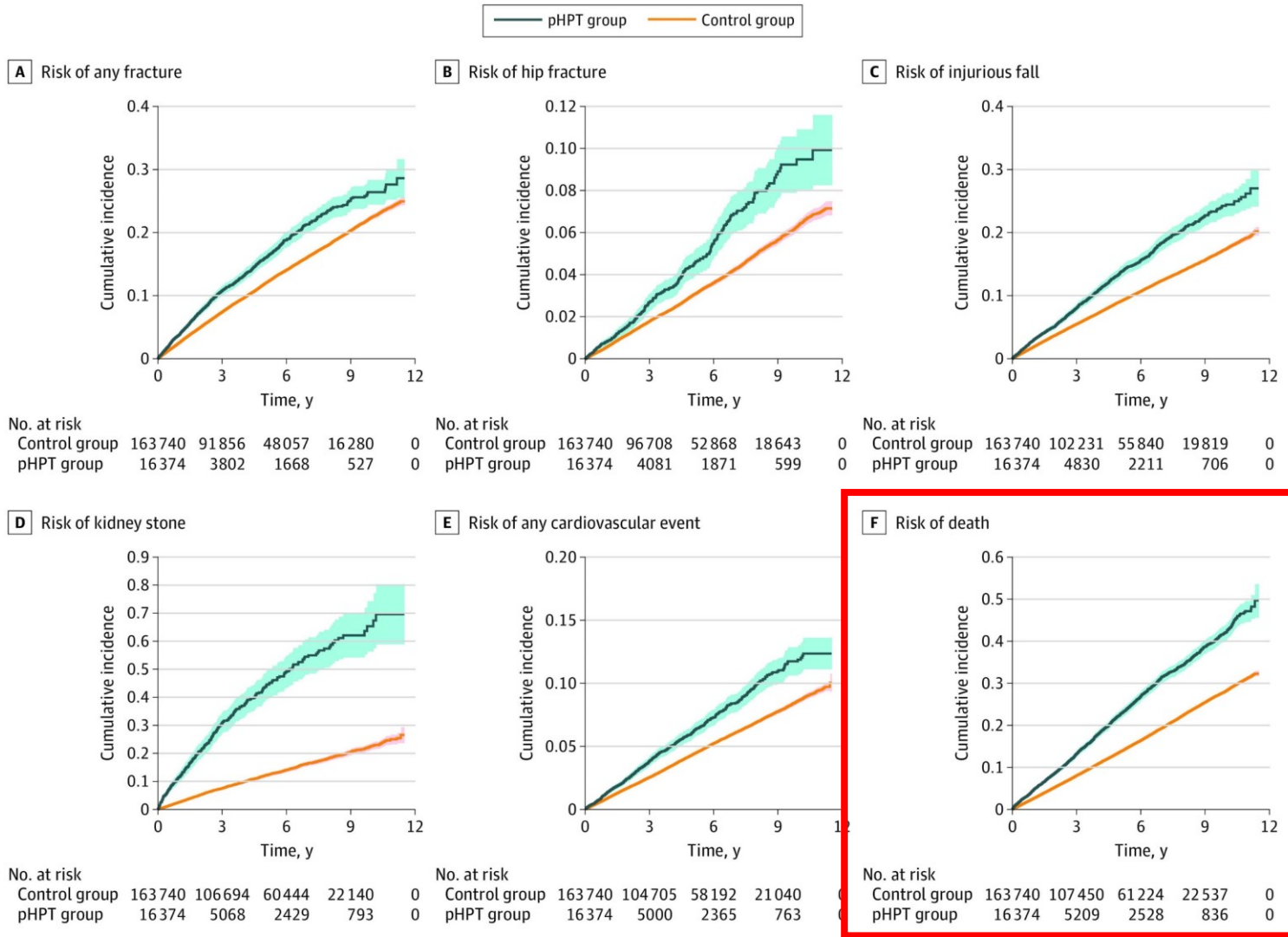
Se Calcemia > 10.8 mg/dL	HR 0.47, 95% CI: 0.36–0.61, $P < 0.001$
Se Calcemia < 10.8 mg/dL	HR 0.89, 95% CI: 0.58–1.36, $P = 0.582$

Wermers et. al Bone 2022

Mortalità: studio svedese

N= 16 374

Swedish patients with pHPT



Axelsson KF, et al.
JAMA Netw Open.
2022



Mortalità: studio SIPH

Calcemia basale compresa tra 10.8 e 11.2 mg/dL

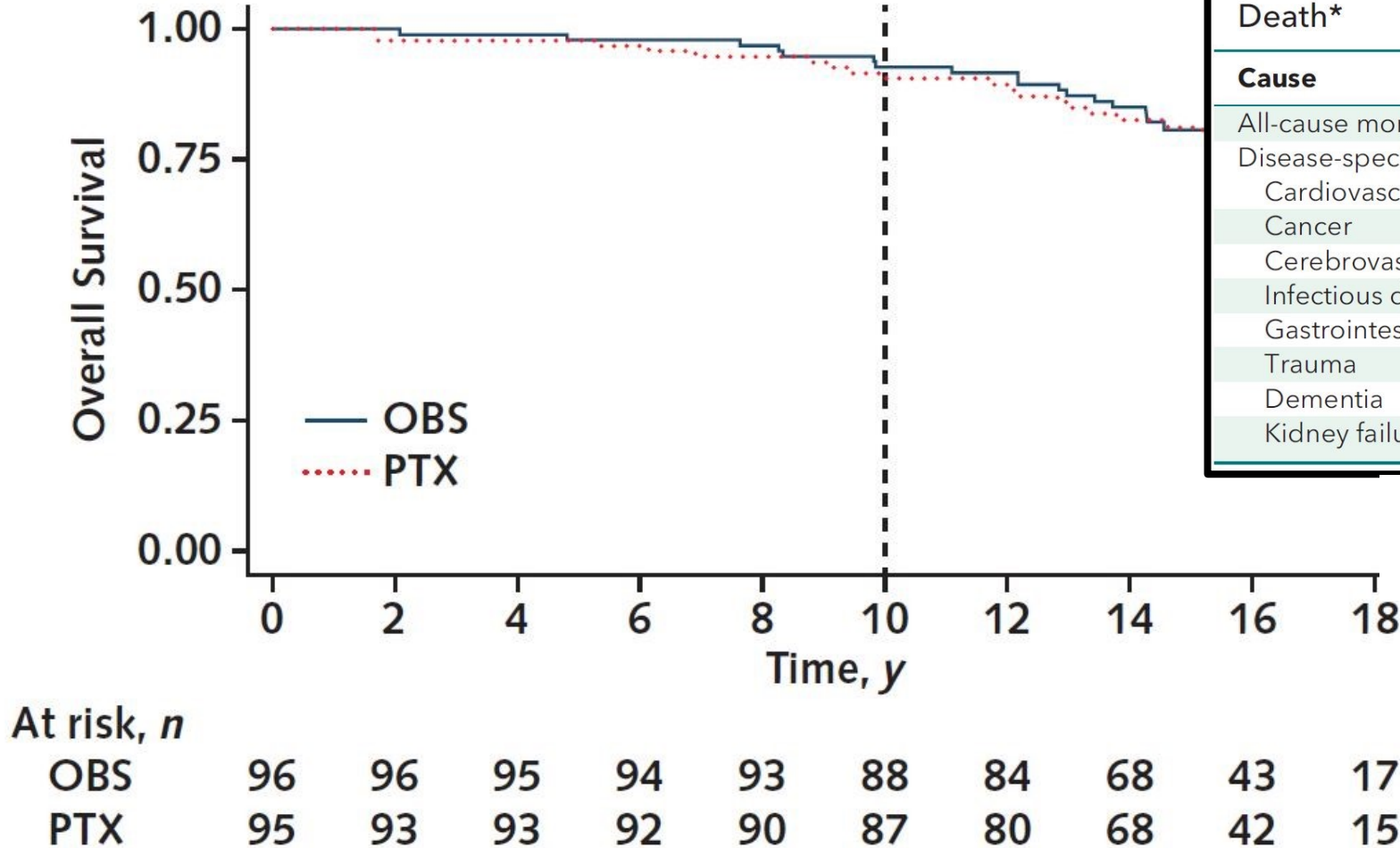


Table 2. All-Cause Mortality and Disease-Specific Causes of Death*

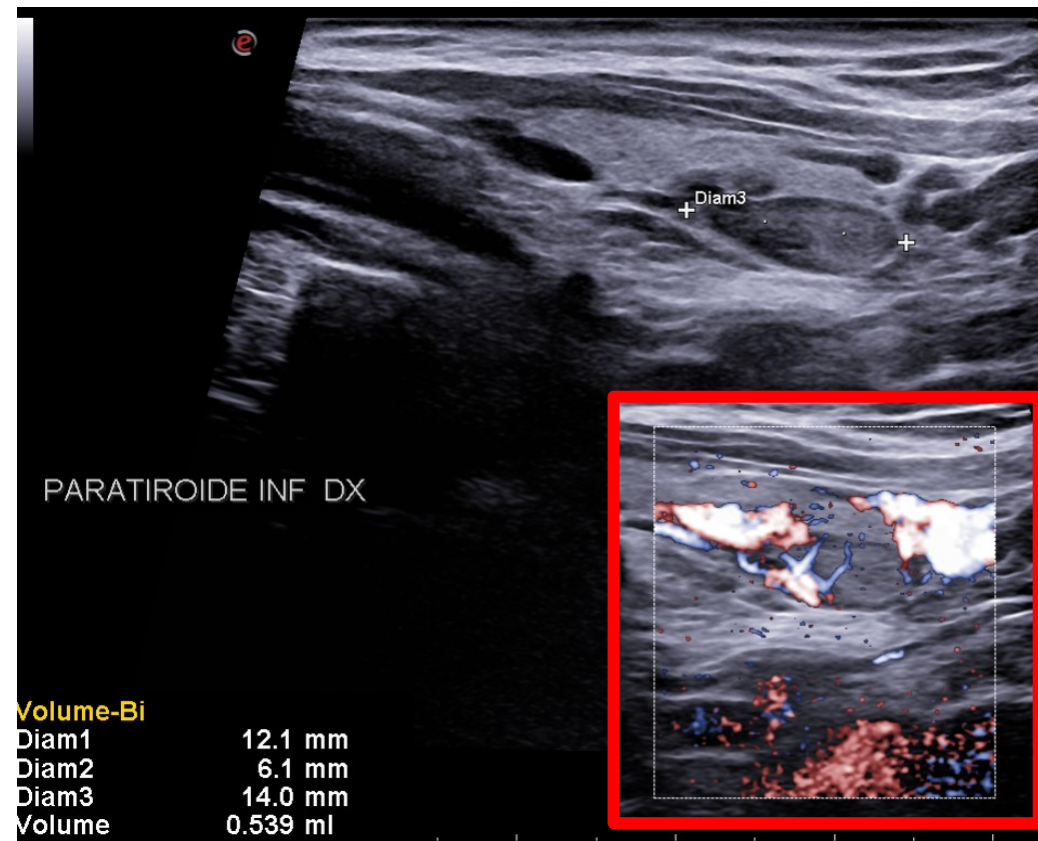
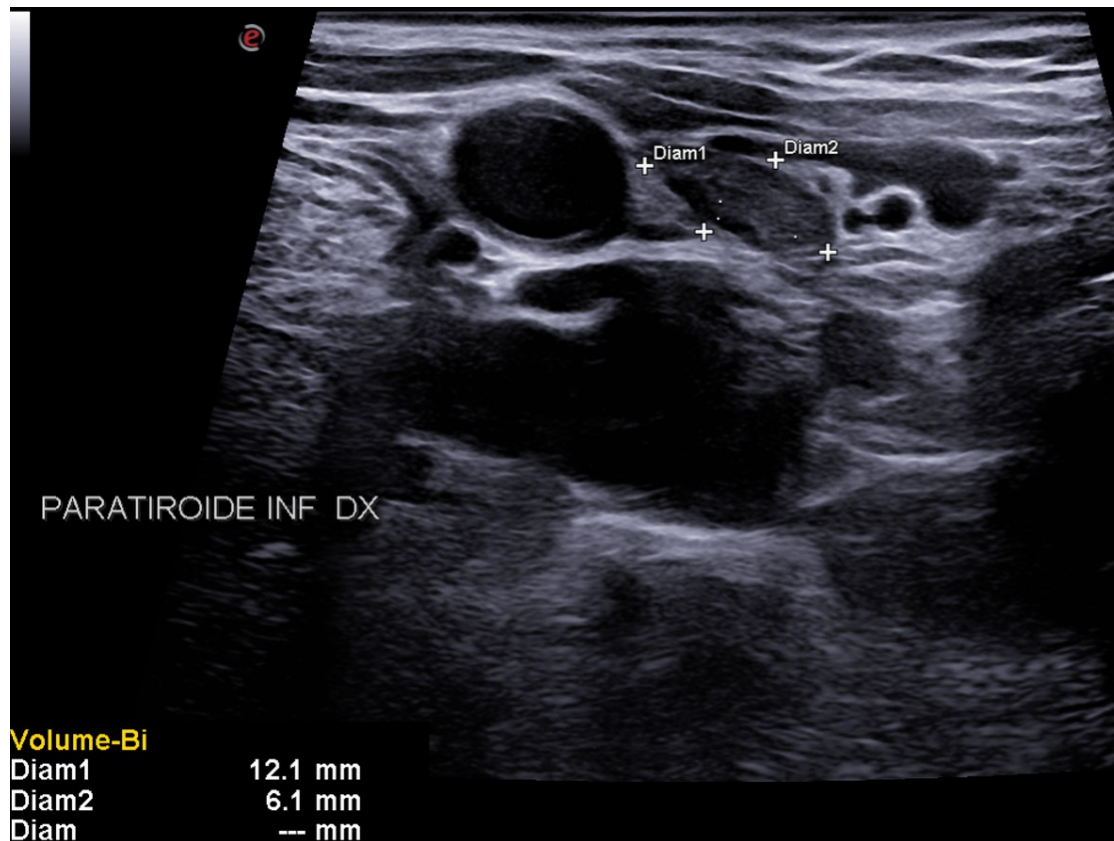
Cause	PTX (n = 95)	OBS (n = 96)
All-cause mortality	24 (25.3)	20 (20.8)
Disease-specific causes of death		
Cardiovascular disease	8 (8.4)	9 (9.4)
Cancer	4 (4.2)	4 (4.2)
Cerebrovascular disease	5 (5.3)	3 (3.1)
Infectious disease	3 (3.2)	1 (1.0)
Gastrointestinal disease	1 (1.1)	1 (1.0)
Trauma	1 (1.1)	1 (1.0)
Dementia	1 (1.1)	1 (1.0)
Kidney failure	1 (1.1)	0

Annals of Internal Medicine®

Pretorius M, Lundstam K, Heck A, et al.
Mortality and Morbidity in Mild Primary
Hyperparathyroidism: Results From a 10-Year
Prospective Randomized Controlled Trial of
Parathyroidectomy Versus Observation. *Ann
Intern Med.* 2022

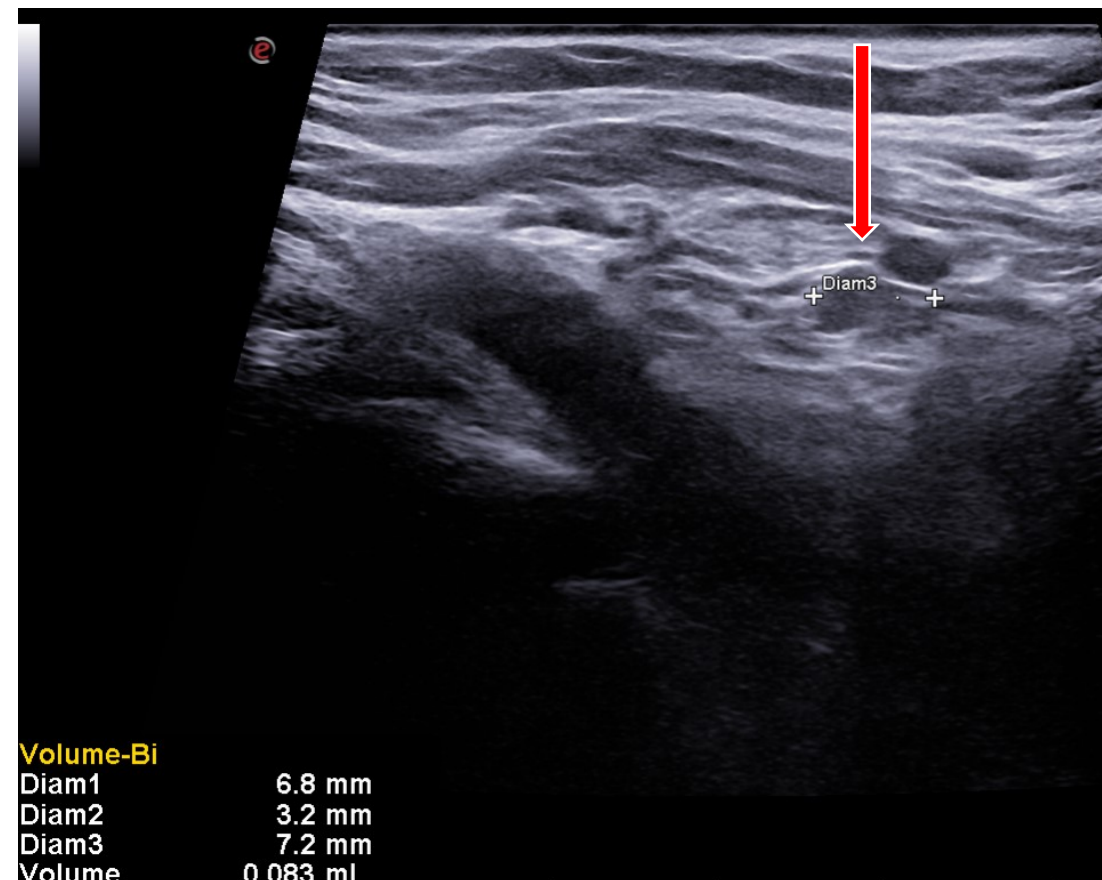
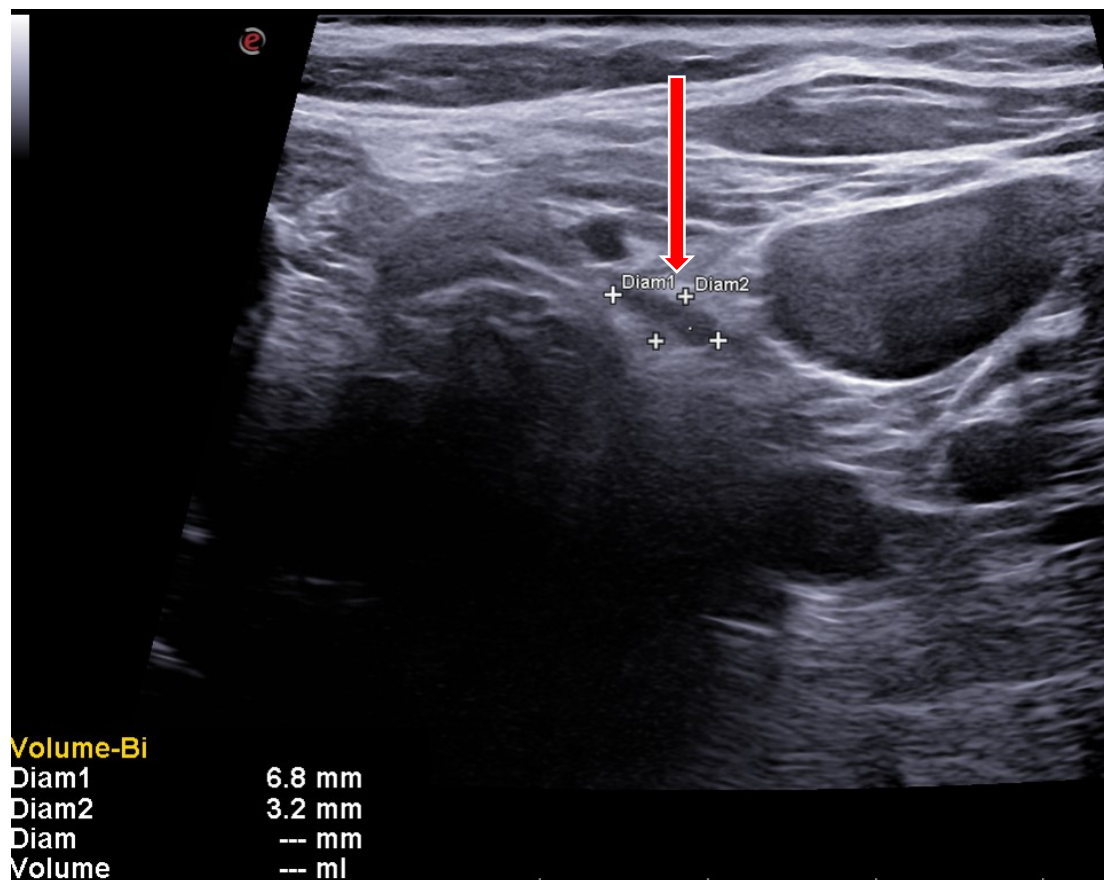
LA DIAGNOSI STRUMENTALE

Necessità di ecografisti esperti



Al polo inferiore parete posteriore del lobo tiroideo destro in contiguità con esso formazione lievemente ipoecogena disomogenea delimitabile da cercine iperecogena di 12.1x6.1x14 mm con arteria polare compatibile con paratiroide inferiore dx ingrandita

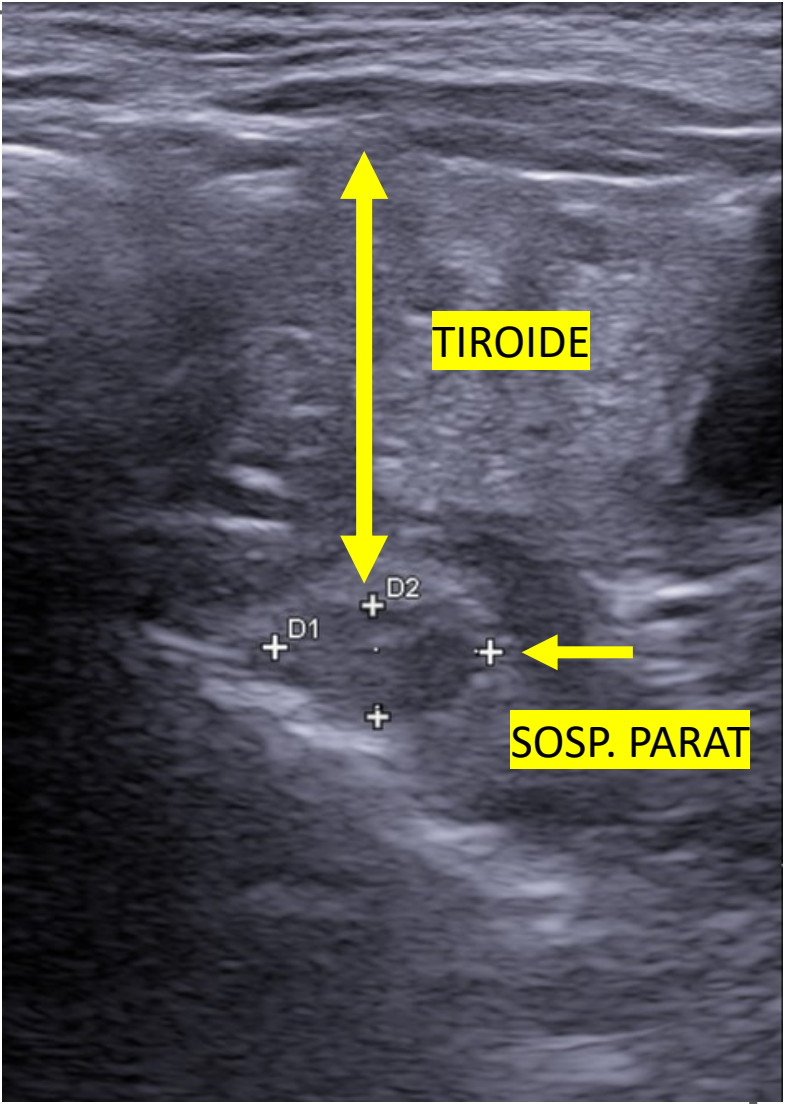
Necessità di ecografisti esperti



Al polo inferiore parete posteriore del lobo tiroideo sinistro in sede extratiroidea formazione ipoecogena ovale delimitabile da parziale cercine iperecogena di 6.8x3.2x7.2 mm compatibile con paratiroide inferiore sx ingrandita

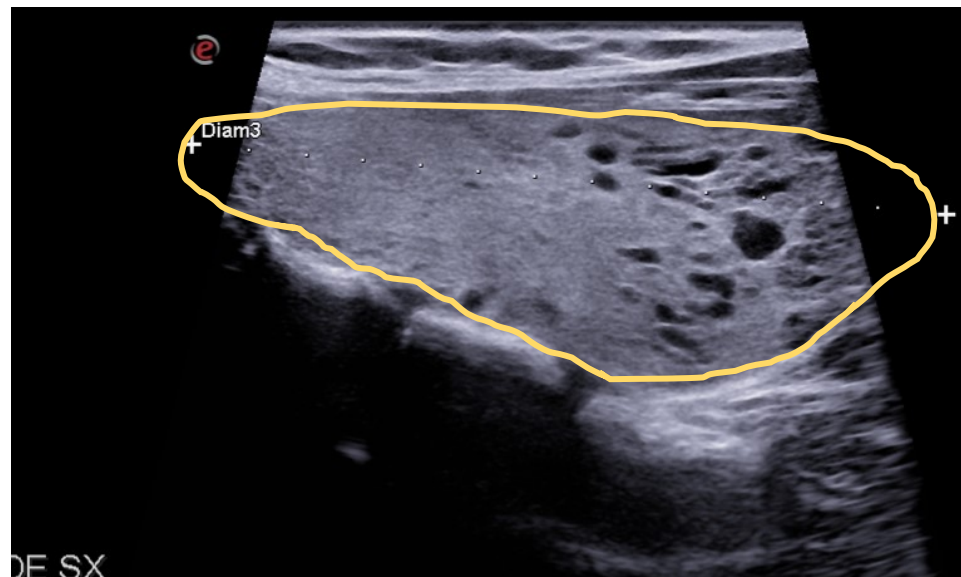
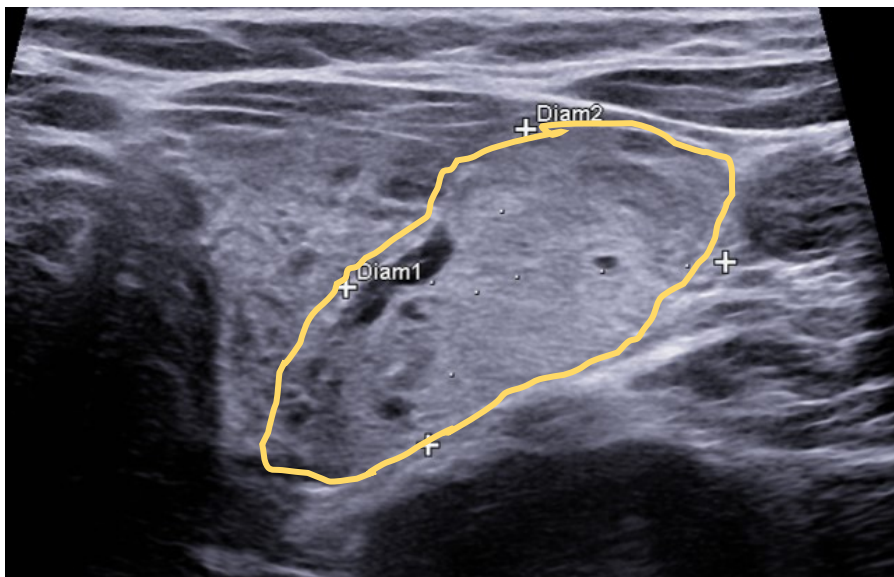
Necessità di ecografisti esperti: iperpara in gozzo

Volume totale tiroide (cc)	29,9
Descrizione della Ecografia	
Ecostruttura	disomogenea
Ecogenicità	normale
Margini	regolari
Vascolarizzazione	normale
Lesioni Nodulari	Lobo Destro III medio parete anteriore subcapsulare nodulo lievemente ipoecogeno rotondeggiante delimitabile di 5.7x4.7x6.3 mm avascolare EUTIRADS 4; III inferiore parete anteriore nodulo iso-iperecogeno delimitabile parzialmente alonato di 16.7x10.x23.5 mm EUTIRADS 3; III inferiore parete posteriore nodulo misto iso-anecogeno disomogeneo delimitabile di 8.3x7.9x9.5 mm avascolare EUTIRADS 2 Lobo Sinistro III medio nodulo ipoecogeno con macrocalcificazioni lamellari interne margini sfumati più alto che largo di 6.1x6.7x8.3 mm EUTIRADS 5 In sede paraesofagea sx a livello del giugulo formazione ipoecogena disomogenea delimitabile da cercine iperecogeno di 11.7x9.0x15.7 mm sospetta per paratiroide ingrandita

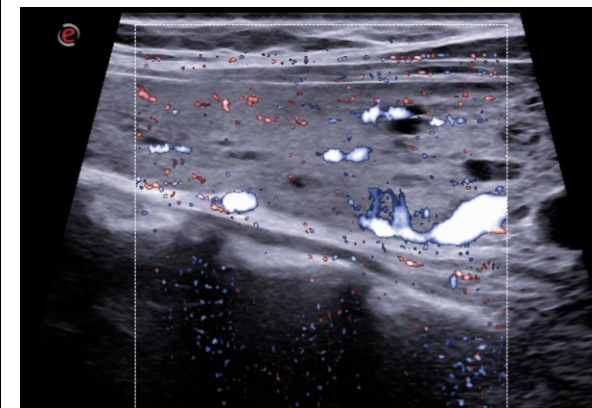


Quando si deve intervenire tempestivamente...

SEMPRE SE DIMENSIONI > 3 CM



6 cm!!

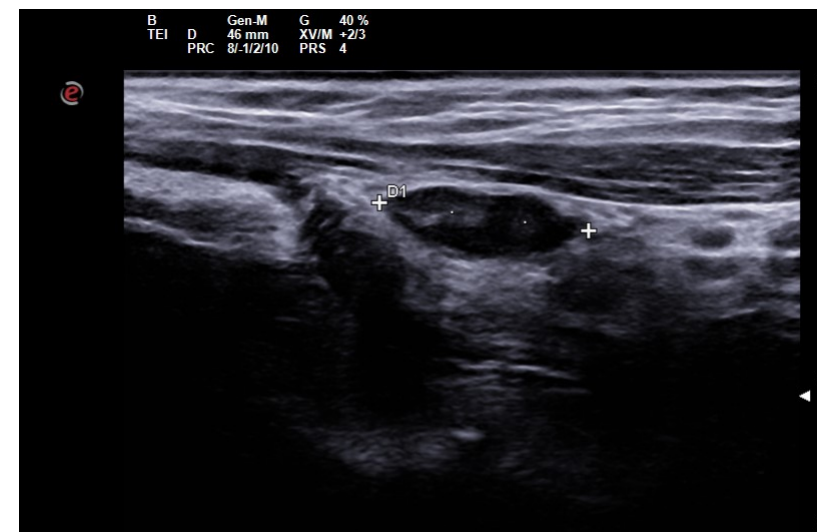
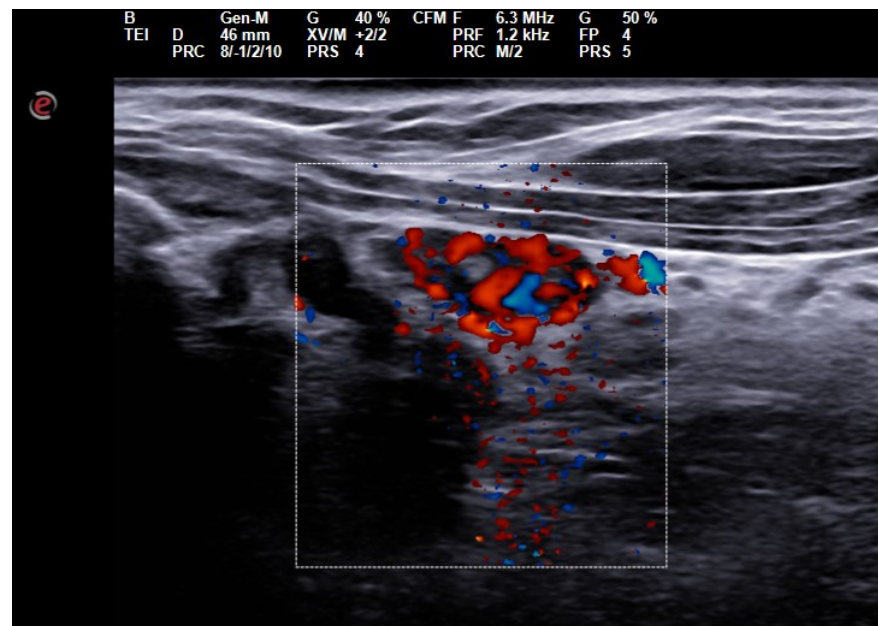
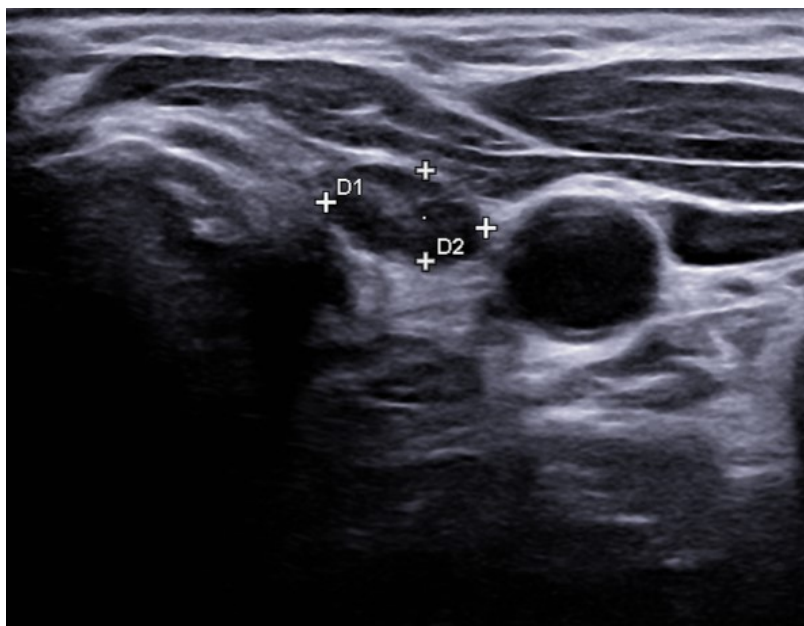


COLOR
DOPPLER

Adiacete al lobo tiroideo sinistro, strettamente ad esso adeso ed in alcuni punti non chiaramente dissociabile, formazione isoecogena disomogenea con aree cistiche interne, delimitata da parziale capsula iperecogena periferica, di 22.3x19.3x65.9 mm compatibile con paratiroide ingrandita

In un collo già sottoposto a tiroidectomia

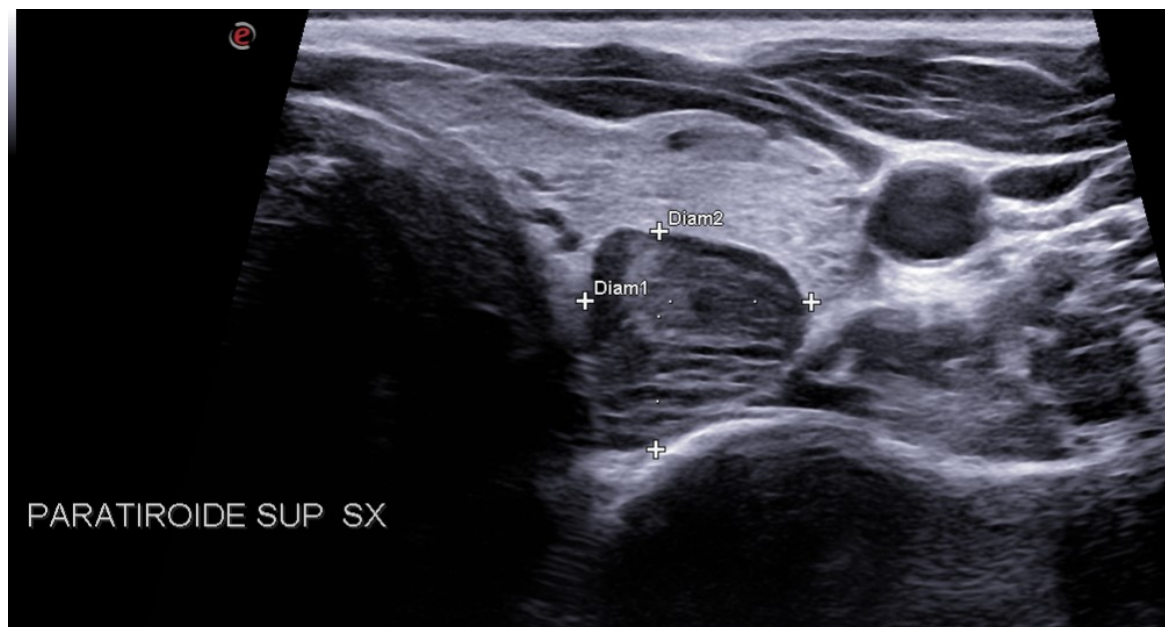
Piu' facile trovarla ma....DD con linfadenopatie



Ben vascolarizzata

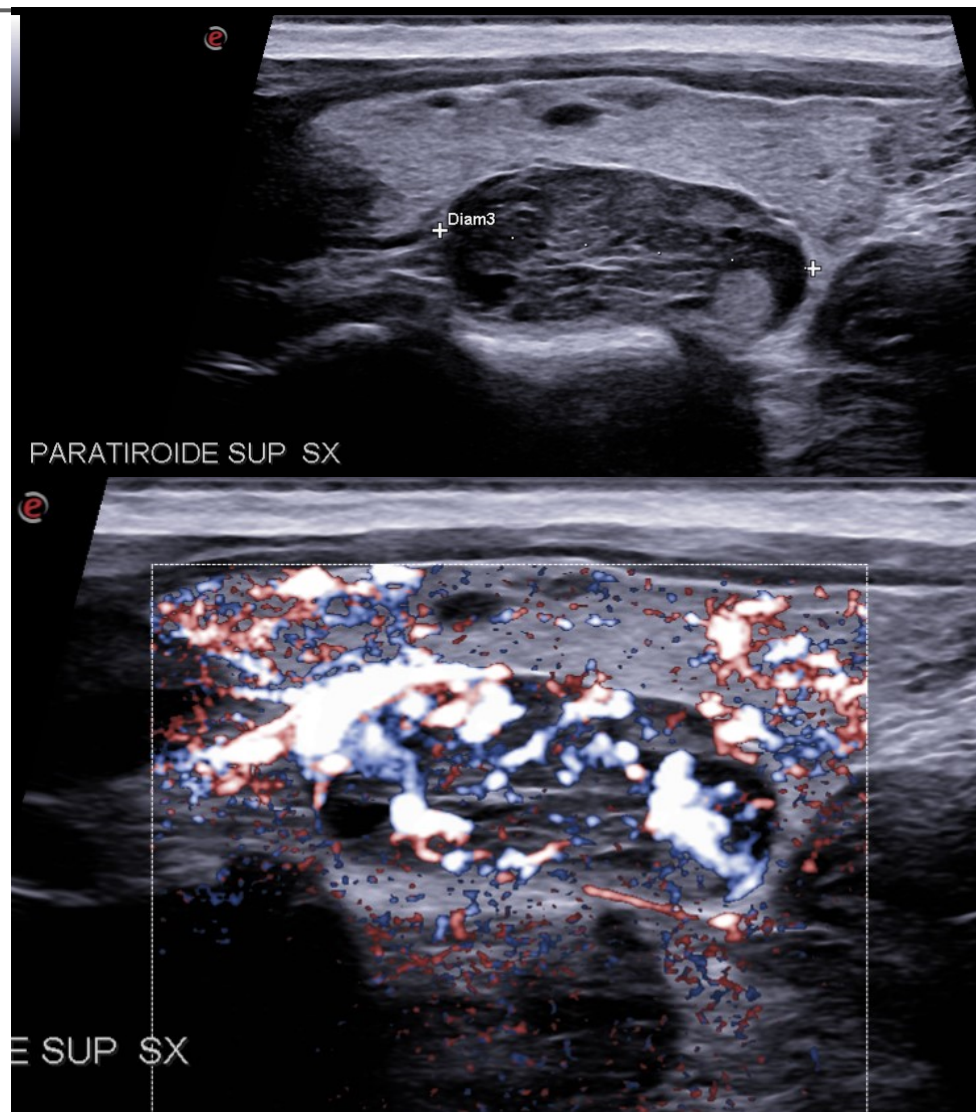
In corrispondenza della loggia tiroidea sinistra, si conferma nodulo ipoecogeno delimitabile disomogeneo con pattern vascolare tipo III di 8.1x4.6x14.4 mm compatibile con paratiroide

Paziente giovane, 25 anni, calcemia 14 mg/dL



TALVOLTA SCAMBIATI PER NODULI TIROIDEI
DELLA PARETE POSTERIORE

Al III medio parete posteriore lobo tiroideo sinistro strettamente adeso al parenchima tiroideo, formazione ipoecogena disomogenea con lacune anecogene interne, parzialmente cribrata, delimitabile da cerchione iperecogeno, dotata di arteria polare di 13.3x12.8x25.5 mm vascolarizzazione periferica e centrale compatibile con paratiroide superiore ingrandita





SOLO ECOGRAFIA DEL COLLO ?

- 6.1. Preoperative imaging is not recommended for diagnostic purposes.
- 6.2. Preoperative imaging is recommended for those who are going to have parathyroid surgery in order to locate the abnormal parathyroid gland(s).
- 6.3. Preoperative imaging modalities include high resolution neck ultrasound, technetium-99 m-sestamibi subtraction scintigraphy, and contrast-enhanced four-dimensional (4D) computed tomography (CT).

Bilezikian et al. JBMR 2022



Imaging paratiroideo: almeno due metodiche concordanti

Pre-operative imaging workup for surgical intervention in primary hyperparathyroidism: A tertiary referral center experience

Ottavio Piccin^{a,*}, Pasquale D'Alessio^a, Eleonora Cioccoloni^a, Luca Burgio^a, Cristina Poggi^b, Paola Altieri^c, Valentina Vicennati^c, Andrea Repaci^c, Uberto Pagotto^c, Ottavio Cavicchi^a

^a Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, IRCCS-Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy

^b Department of Radiology, IRCCS-Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy

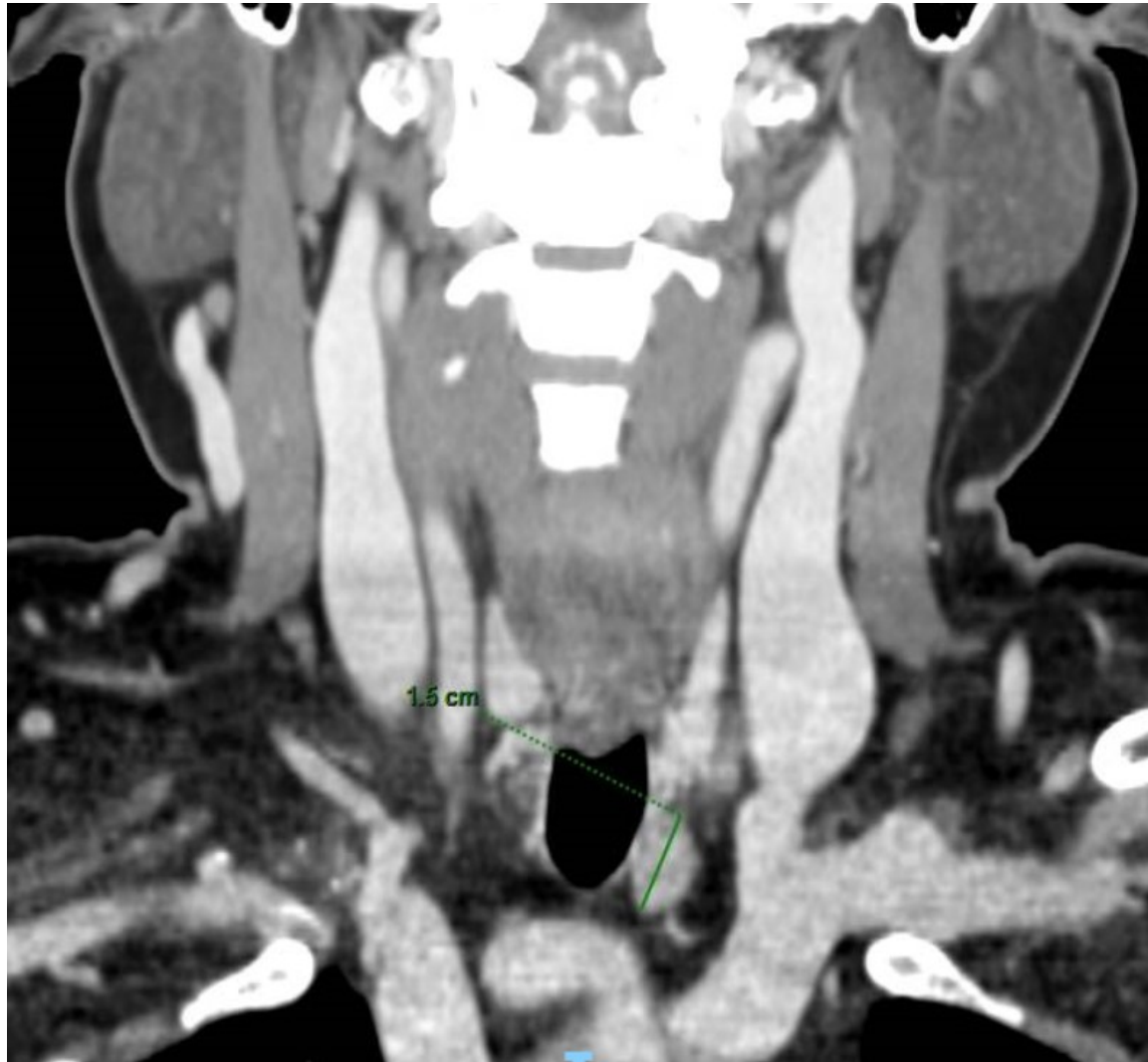
^c Division of Endocrinology, IRCCS-Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy

Investigation	Sensitivity (CI95%)	Specificity (CI95%)	PPV (CI95%)	NPV (CI95%)
US	76,2% (71,7–80,3)	97,3% (96,0–98,2)	92,0% (88,8–94,4)	90,8% (89,2–92,1)
CEUS	72,8% (66,6–78,4)	97,3% (95,6–98,5)	91,9% (87,3–95,0)	89,4% (87,3–91,3)
SPECT	68,7% (63,5–73,6)	99,0% (98,1–99,6)	96,7% (93,6–98,3)	88,5% (86,8–90,0)
4D-CT	84,4% (78,0–89,6)	98,5% (96,8–99,5)	95,9% (91,4–98,1)	93,8% (91,4–95,6)
PET	62,5% (43,7–78,9)	98,3% (91,1–100,0)	95,2% (73,8–99,3)	83,1% (75,8–88,5)
US + SPECT	85,0% (80,7–88,6)	97,0% (95,6–98,0)	92,0% (88,7–94,4)	94,0% (92,4–95,3)
US + 4D-CT	90,4% (84,9–94,4)	96,0% (93,6–97,7)	90,4% (85,4–93,9)	96,0% (93,8–97,5)

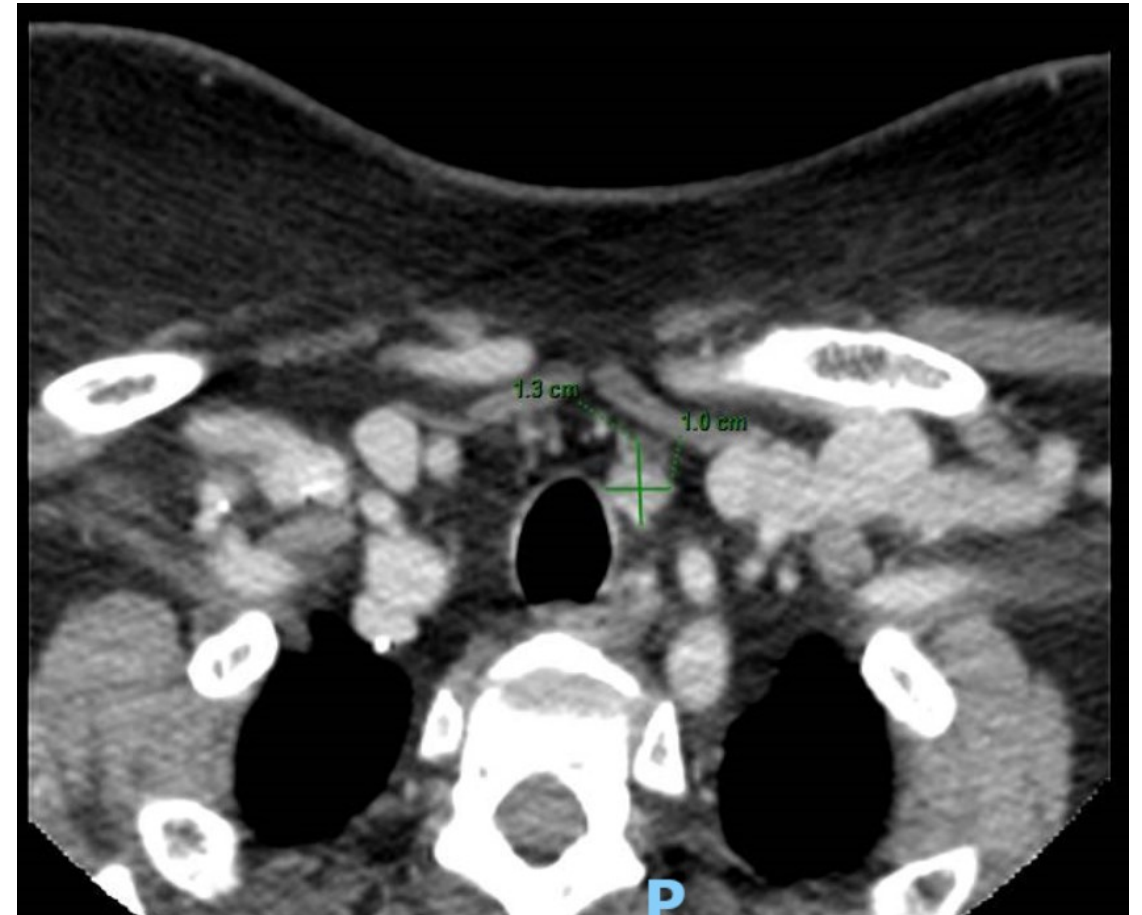
Piccin O, et al. Am J Otolaryngol. 2021



La TC 4D



PTH 195 pg/ml; Calcemia 12 mg/dL



La TC 4D



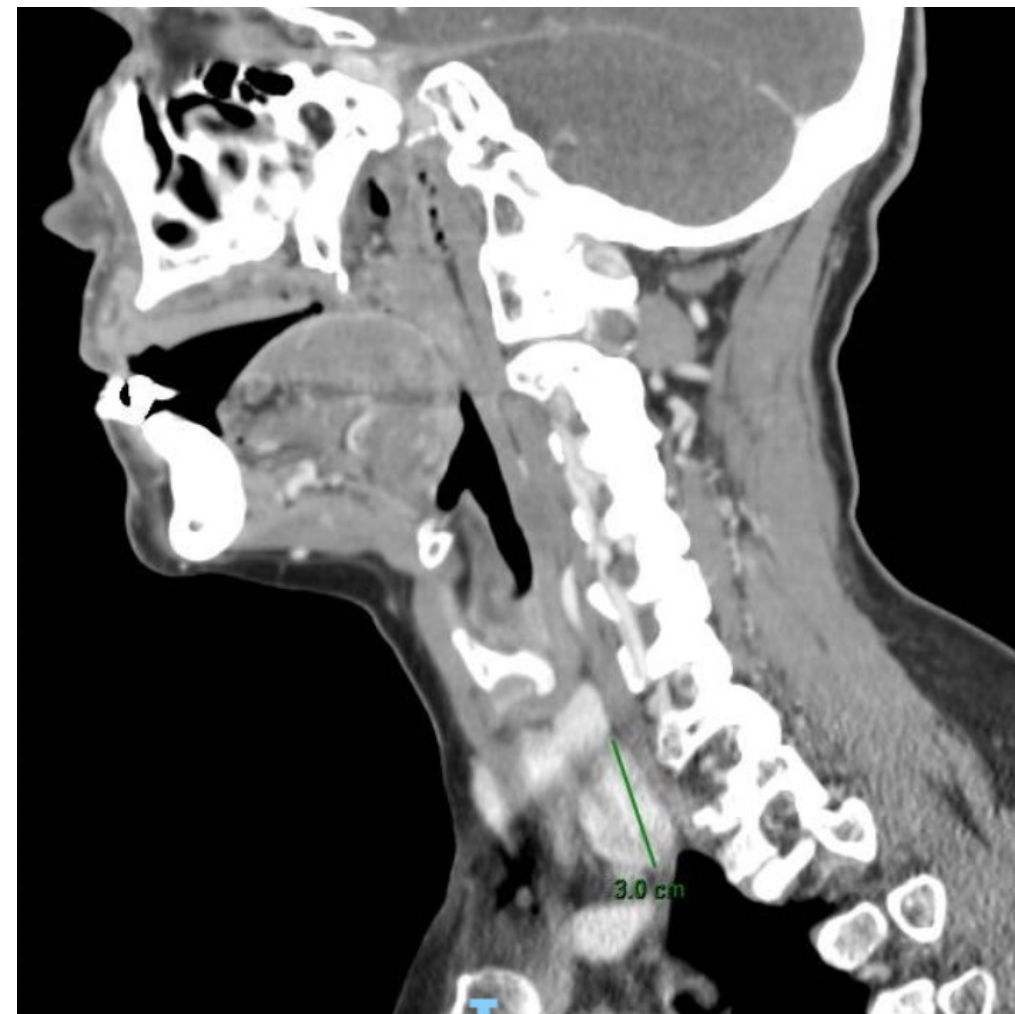
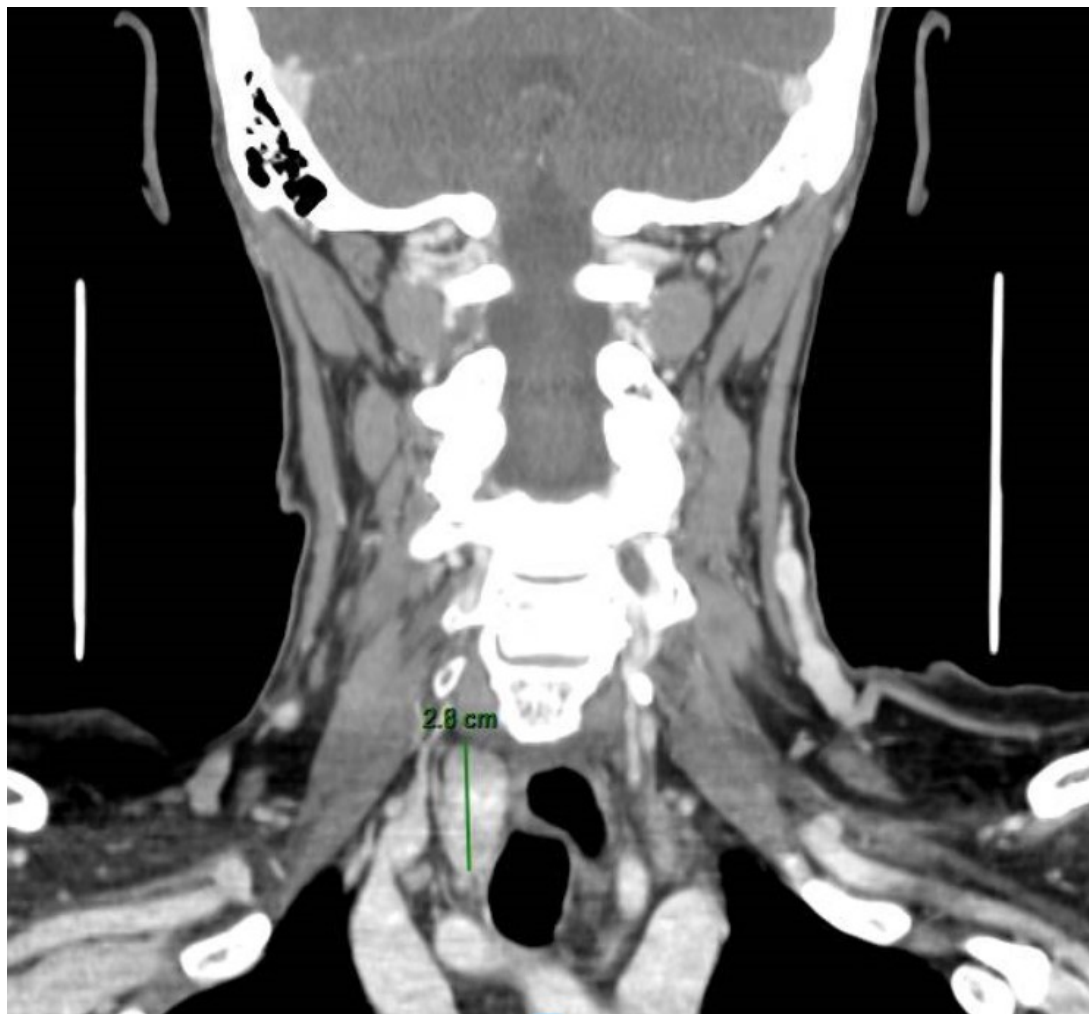
PTH 119 pg/ml; Calcemia 11,2 mg/dL



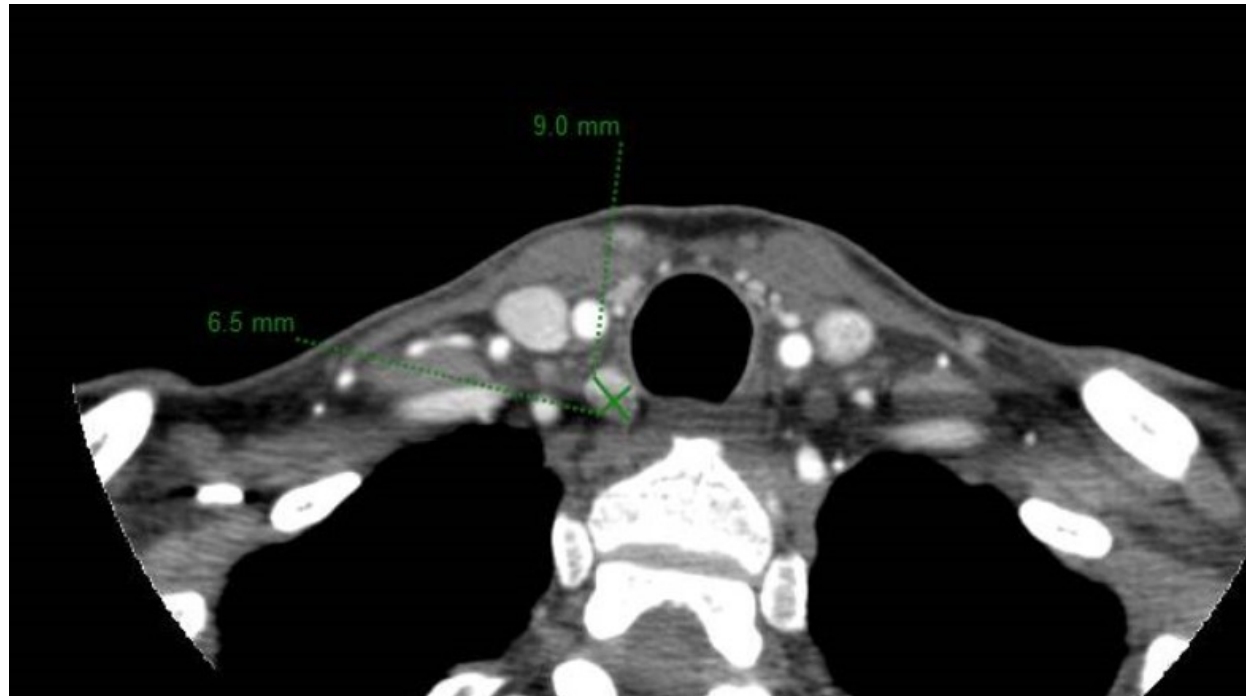
La TC 4D

PTH 152 pg/ml; Calcemia 10,7 mg/dL

Non sempre la biochimica
correla con le dimensioni!



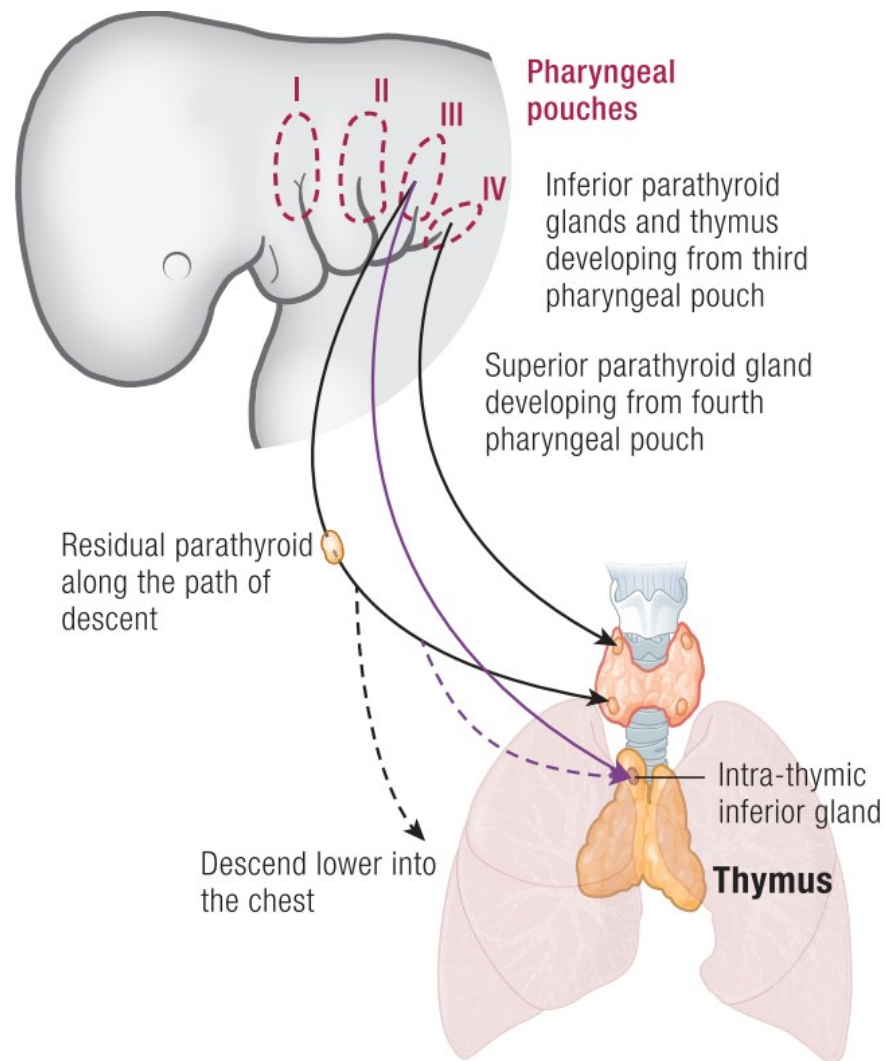
La TC 4D



PTH 102 pg/ml; Calcemia 11 mg/dL



Paratiroidi eutopiche ed ectopiche



Talvolta non è sufficiente l'ecografia neanche in mani esperte

Endocrine Reviews, 2023



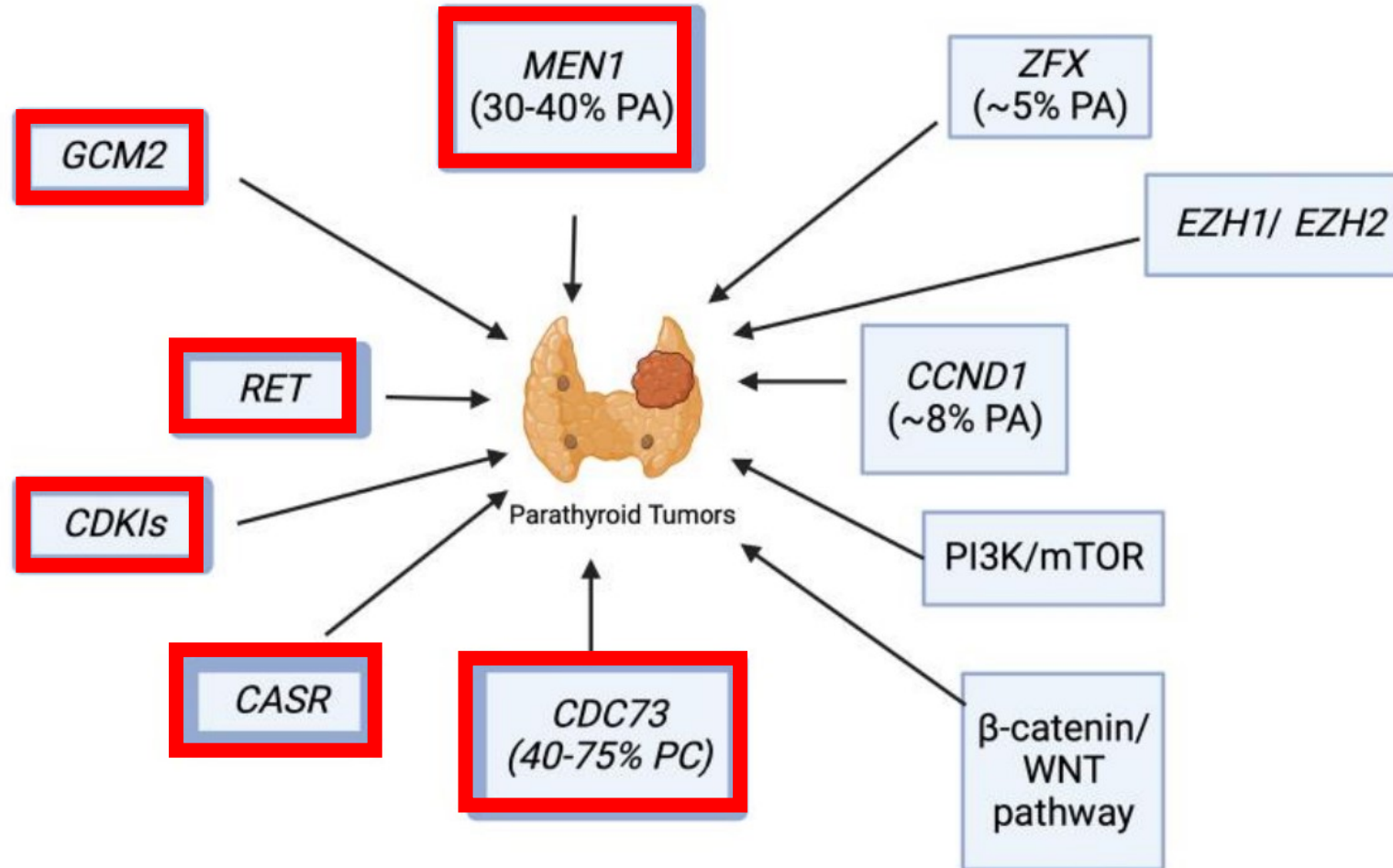
Quali pazienti devo guardare con maggiore sospetto?

Pazienti giovani

Storia personale o familiare di neoplasie multiple/ricorrenti

Genetica paratiroidi nel 2023

Mut.
germinali e
somatiche

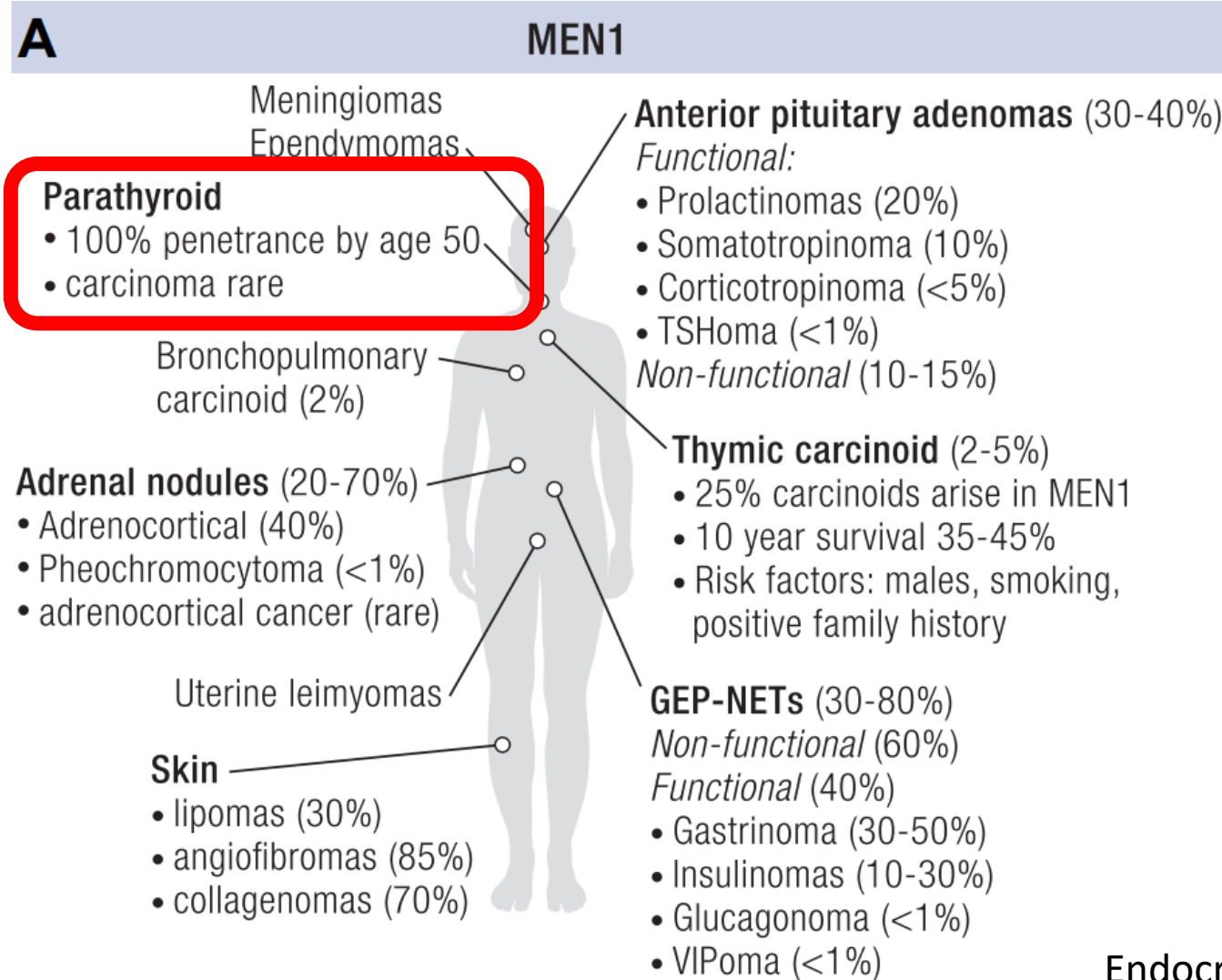


Mutazioni
somatiche

Endocrine Reviews, 2023

MEN 1

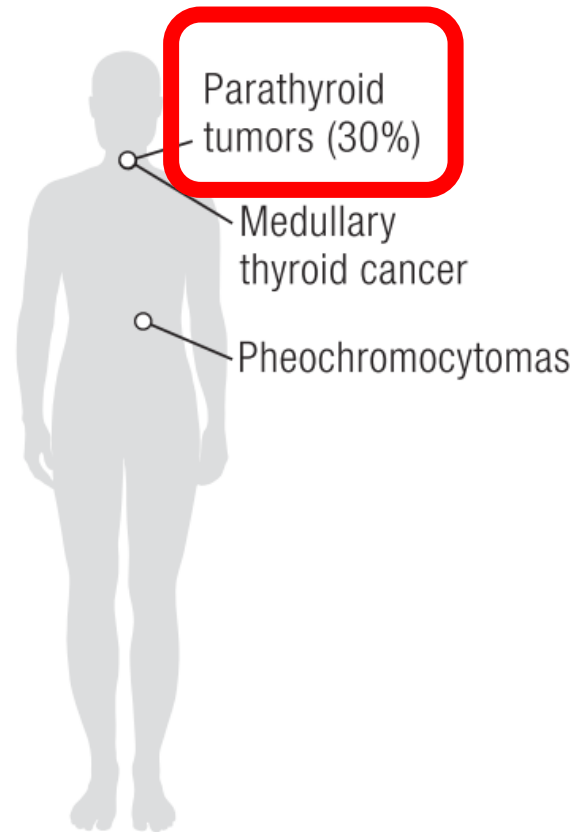
< 50 anni
tutti i pazienti
hanno sviluppato un
iperparatiroidismo
primario



Endocrine Reviews, 2023

MEN 2

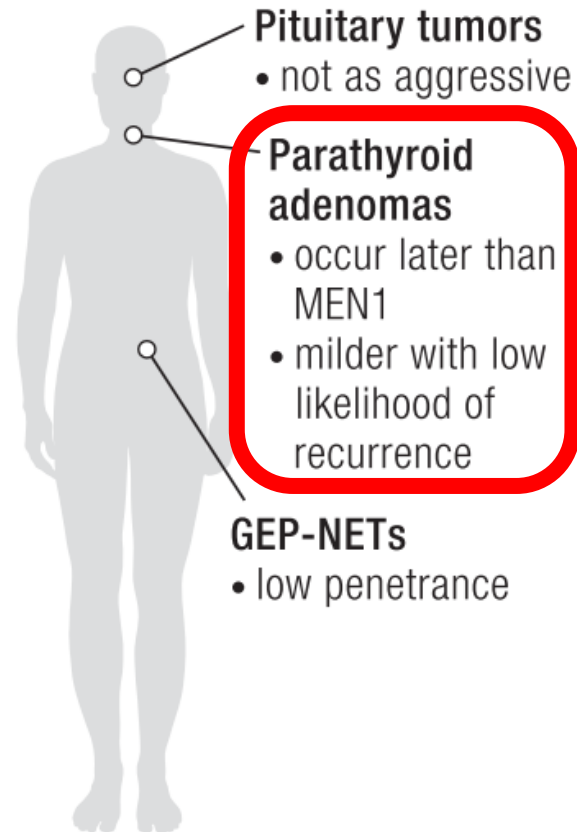
MEN2



MEN 4

C

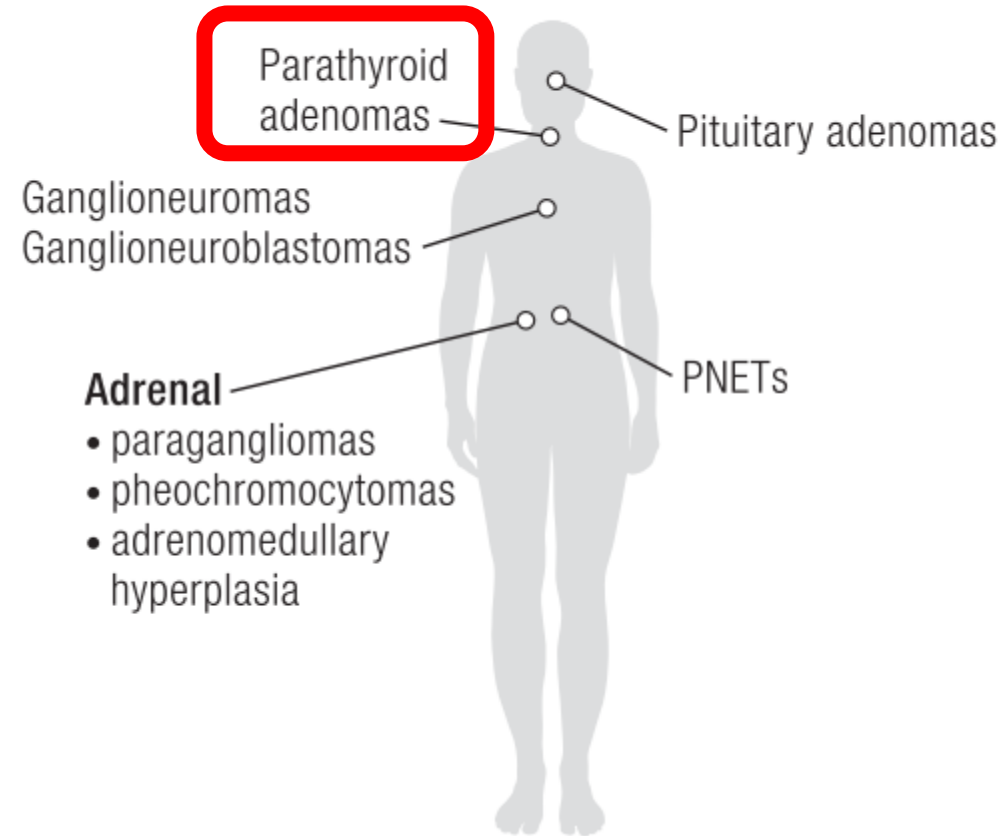
MEN4



MEN 5

D

MEN5*



* Fenotipo 'in evoluzione', ancora in via di definizione

Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT)

E

HPT-JT



**Rischio
significativo
di carcinoma
paratiroideo**

Parathyroid tumors

- 20% ↑ risk of parathyroid cancer
- 65% penetrance by age 50

Kidney tumors

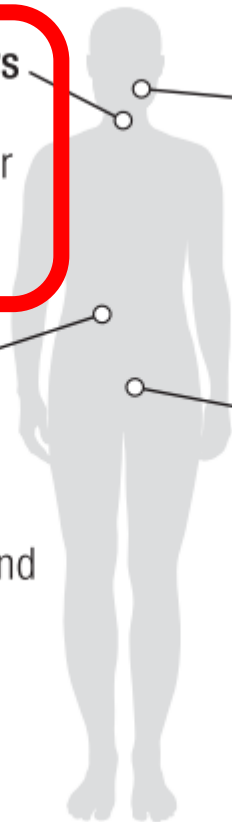
- Wilm's tumors
- cysts
- hamartomas
- mixed epithelial and stromal tumors
- adenocarcinomas

Jaw tumors (10-30%)

- ossifying fibromas
- maxilla
- mandible

Uterine tumors

- adenosarcoma
- adenofibroma
- leiomyomas
- adenomyosis
- endometrial hyperplasia





Indicazione alla ricerca di forme genetiche

- **ETA' INFERIORE A 45 ANNI (LA SOGLIA E' CONTROVERSA 30-45 ANNI)**
- **FAMILIARITA'**
- **MALATTIA MULTIGHIANDOLARE SINCRONA O ASINCRONA**
- **PERSISTENZA O RECIDIVA DI IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (NONOSTANTE ASPORTAZIONE DI GHIANDOLA PATOLOGICA)**
- **CANCRO PARATIROIDEO (MUTAZIONE CDC 73 è FREQUENTE)**
- **SOSPETTA IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE (IL PAZ. NON DEVE FARE LA PARATIROIDECTOMIA)**
- **GASTRINOMA O PNET (MEN1)**
- **PRESENZA DI ALMENO 2 NEOPLASIE 'CLASSICHE' ASSOCIATE ALLA MEN**
- **1 NEOPLASIA ASSOCIATA A MEN E FAMILIARITA' POSITIVA**

TERAPIA

**IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
IPERCALCEMICO**



LINEE GUIDA



**IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
NORMOCALCEMICO**



NO LINEE GUIDA



Bilezikian et al. JBMR 2022

Iperparatiroidismo primario: sintesi raccomandazioni

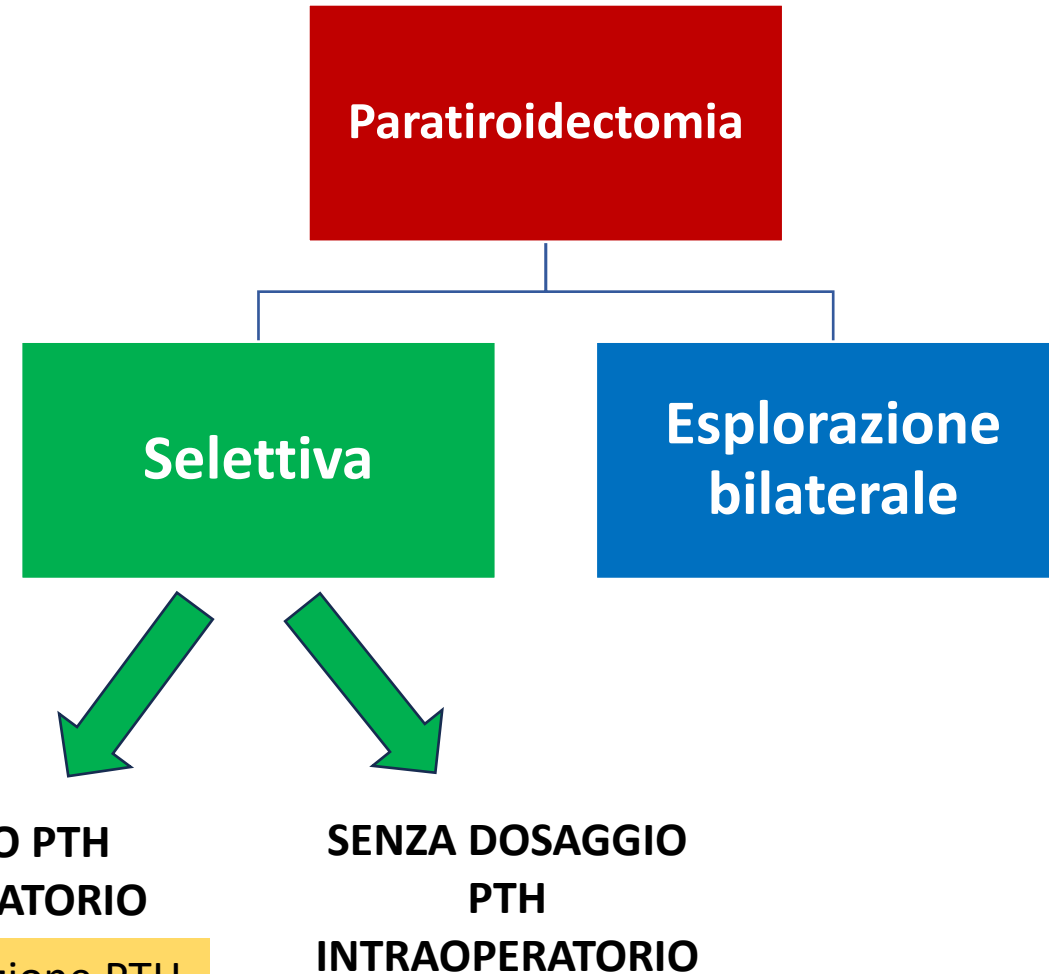
...le
raccomandazioni
devono comunque
essere **condivise**
con il paziente,
come tutte le scelte
cliniche, tenendo
conto della sua
volontà dopo
adeguata
informazione ..

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto/anziano (escluse donne in gravidanza), con diagnosi di iperparatiroidismo primario sporadico sintomatico oppure nel paziente con <u>almeno uno dei seguenti criteri</u>: • calcemia > 1 mg/dL rispetto ai limiti superiori della norma del laboratorio, • escrezione urinaria di calcio > 4 mg/kg/die, • osteoporosi rilevata con densitometria eseguita in uno qualunque dei tre siti abitualmente indagati (rachide lombare, femore e radio) e/o frattura da fragilità, • riduzione della funzione renale (GFR < 60 mL/min), • nefrolitiasi clinica o silente, • età ≤ 50 anni, il panel raccomanda l'intervento di paratiroidectomia rispetto a una strategia di sorveglianza o alla terapia farmacologica. Nota. Nei soggetti in cui non sono soddisfatti i criteri per la chirurgia o che per qualsiasi altro motivo non sono stati sottoposti a paratiroidectomia, il panel suggerisce il monitoraggio e trattamento delle eventuali comorbidità/complicanze (ossee, renali, cardio-vascolari, ecc) con provvedimenti <i>ad hoc</i>.	Forte a favore dell'intervento (paratiroidectomia)





Chirurgia paratiroidea: iperparatiroidismo primario sporadico



Riduzione (– 50 %) e/o normalizzazione PTH



Iperparatiroidismo primario: **CHIRURGIA** paratiroidea

→ IN CENTRI AD ELEVATO VOLUME (>40 INTERVENTI/ANNO)

% SUCCESSO: >96% SE PATOLOGIA UNIGHIANDOLARE

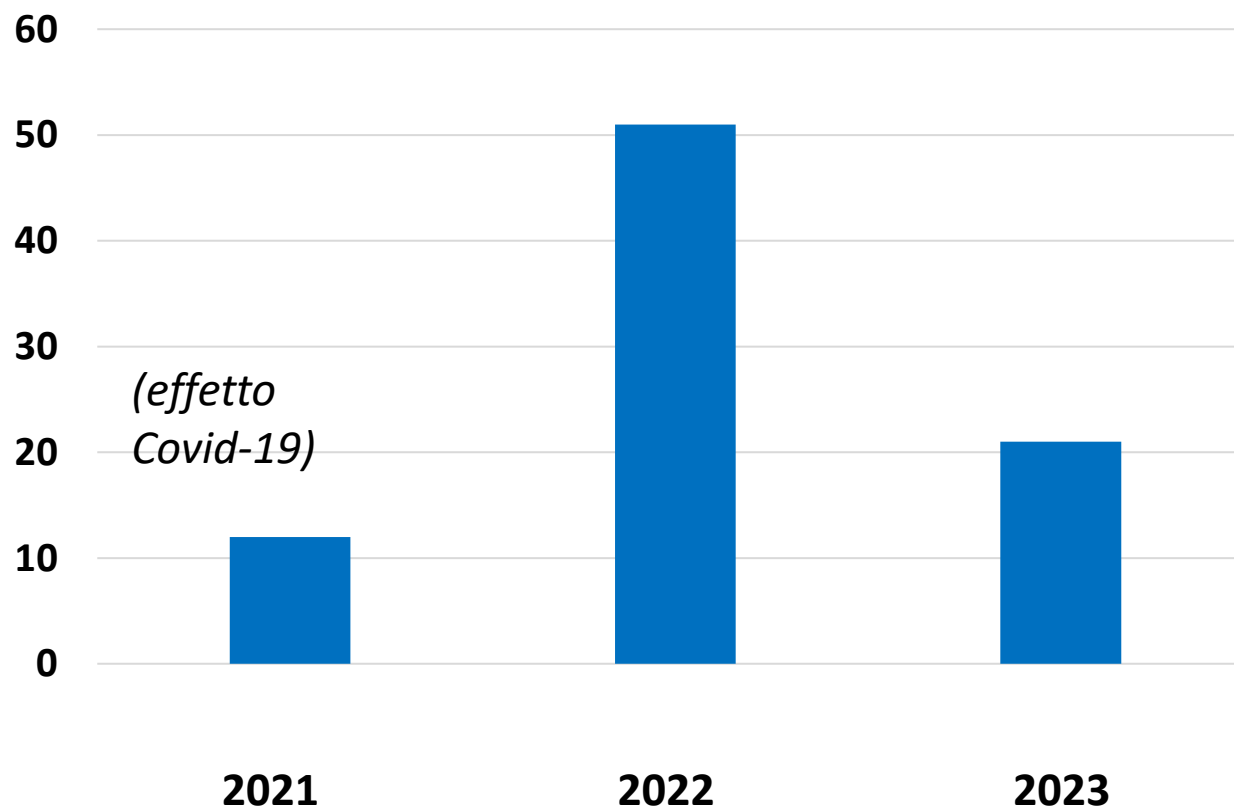
COMPLICANZE MOLTO BASSE (1-3%): infezione di ferita, emorragie post-operatorie, disfonia per danno dei nervi laringei, (ipoparatiroidismo)



CHIRURGIA paratiroidea: i nostri pazienti

UO ORL
IRCCS Policlinico di S. Orsola
Prof. Presutti

Pazienti sottoposti a paratiroidectomia



(effetto
Covid-19)

Pazienti
provenienti da UOC
Endocrinologia e
Prevenzione e Cura
del Diabete -
Pagotto

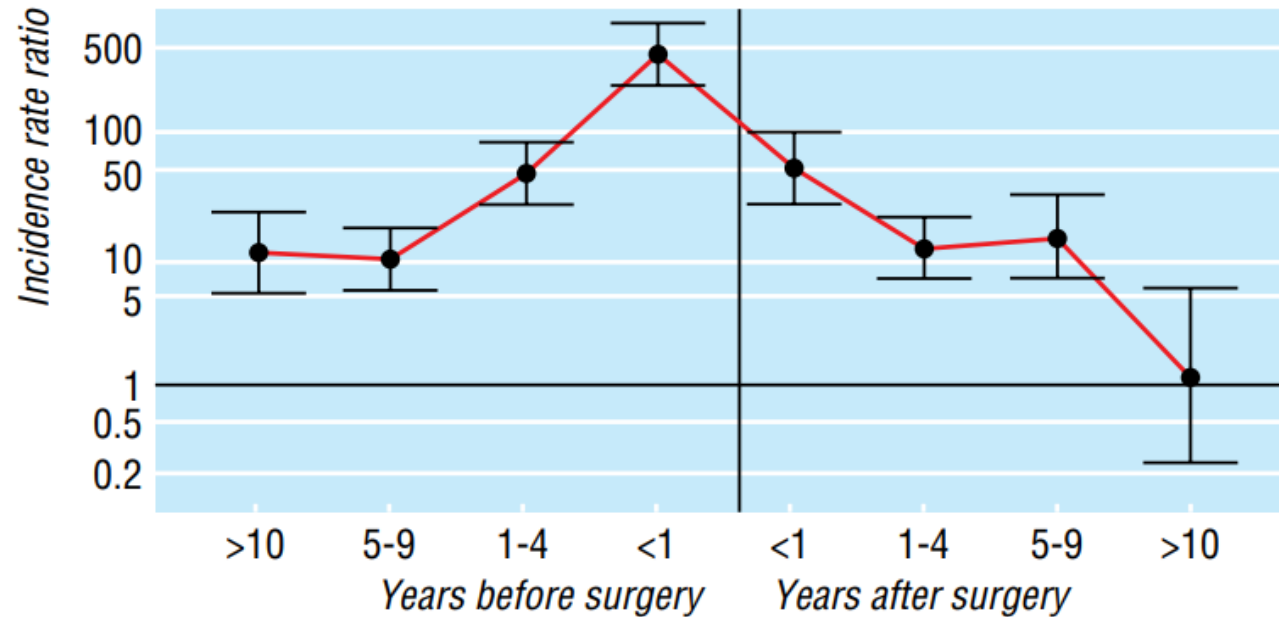
Aggiornato al
16/6/2023

Benefici dimostrati della chirurgia paratiroidea

- Effetti ossei 😊 ✓
 - Effetti renali 😊 ✓
 - Effetti cardiovascolari e metabolici 😐
 - Effetti neuropsicologici 😐
 - Qualità della vita 😐
- } Dati non da RCT per una linea guida ma diversi studi osservazionali a favore

Nefrolitiasi.. dopo la paratiroidectomia

Eventi 'calcolosi renale'



Events:

Patients	20	31	81	139	54	37	19	2
Controls	5	9	5	1	3	9	4	6

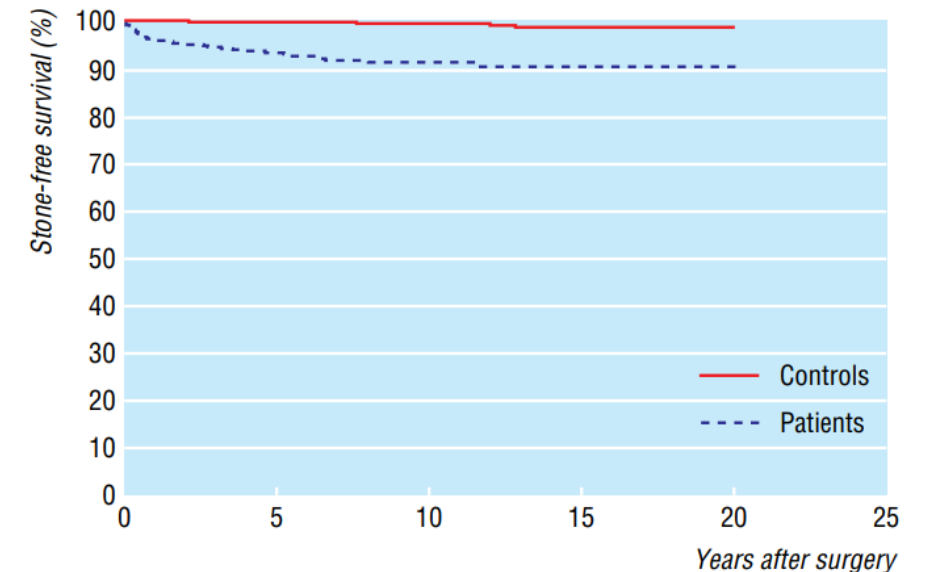
Person years:

Patients	3049	2901	2604	674	619	1727	946	339
Controls	9141	8699	7809	2021	1890	5551	3275	1321

Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study

Charlotte L Mollerup, Peter Vestergaard, Vibe Gedso Frøkjær, Leif Mosekilde, Peer Christiansen, Mogens Blichert-Toft

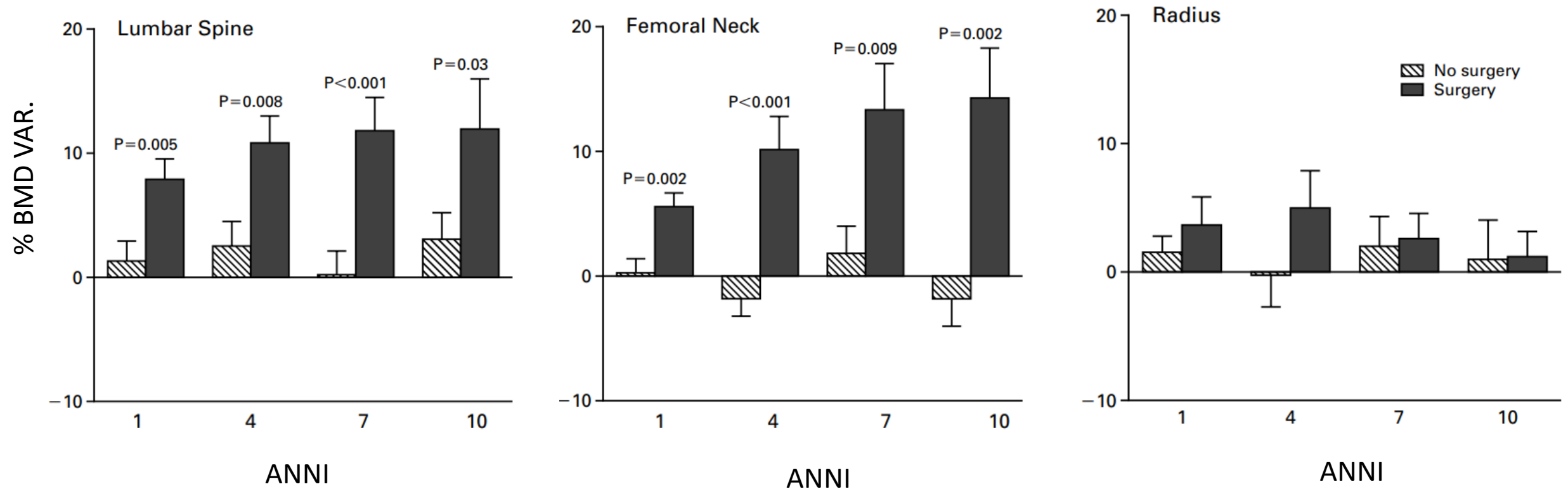
Ci vuole tempo per risolvere la calcolosi renale dopo la chirurgia paratiroidea



Mollerup et al. BMJ, 2002

Densità minerale ossea.. benefici della paratiroidectomia

The New England Journal of Medicine



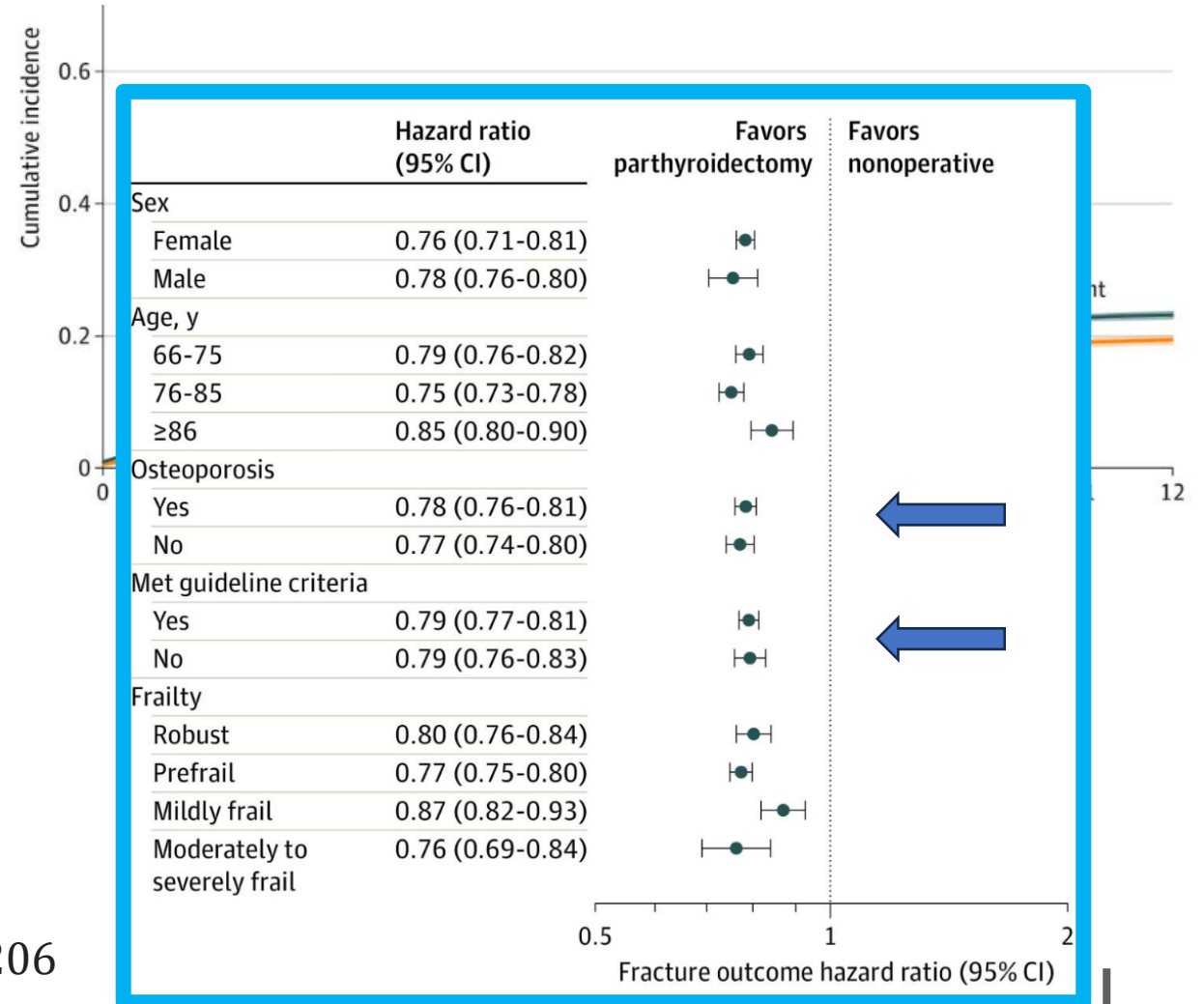
Silverberg et al. NEJM 1999

Rischio di frattura.. benefici della paratiroidectomia nei pazienti >65a

FONTE: MEDICARE

Fracture type	Time point, y	Adjusted ARR, % (95% CI)
Any fracture		
	1	0.67 (0.52-0.82)
	2	1.2 (1.0-1.4)
	5	2.8 (2.5-3.1)
	10	5.1 (4.6-5.5)
Hip fracture		
	1	0.18 (0.11-0.26)
	2	0.36 (0.26-0.46)
	5	0.98 (0.81-1.2)
	10	2.3 (2.0-2.6)

Population-based longitudinal cohort study of 210 206 patients with PHPT

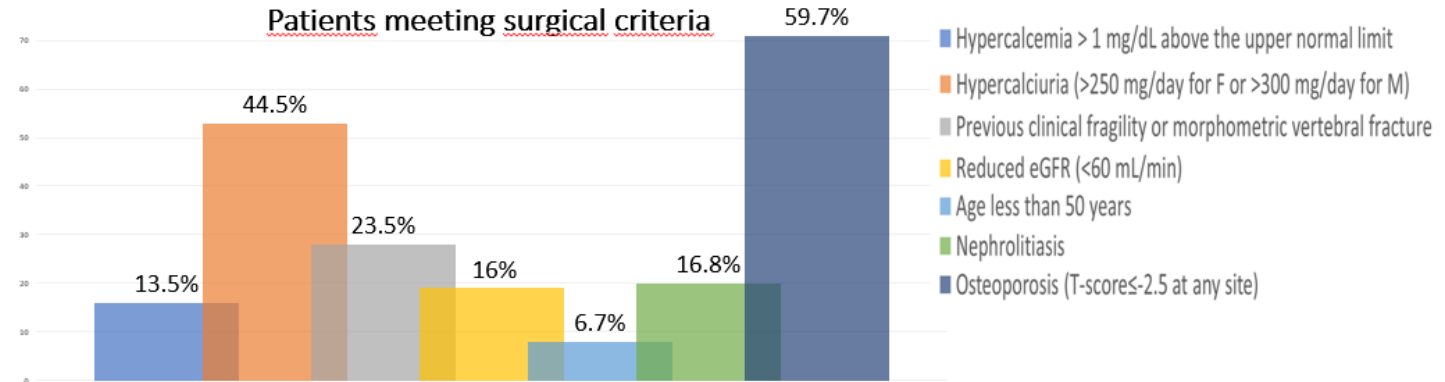
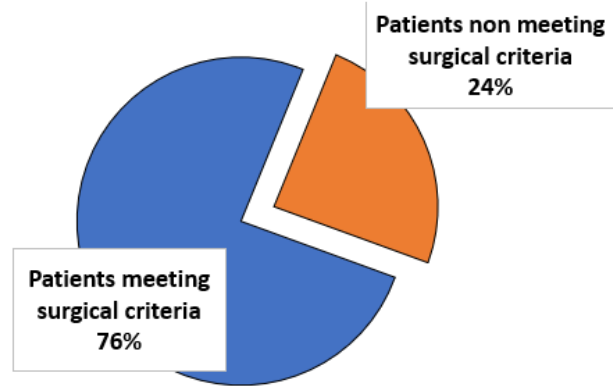


UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete – Amb. Paratiroidi: applicazione del Trabecular Bone score

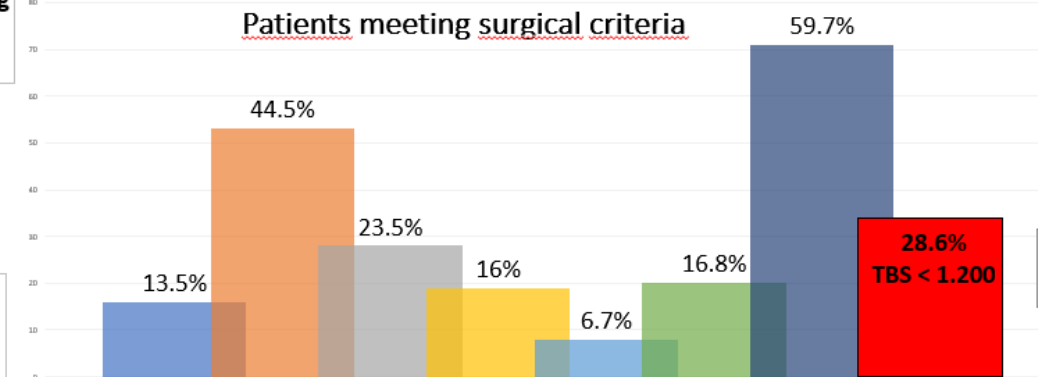
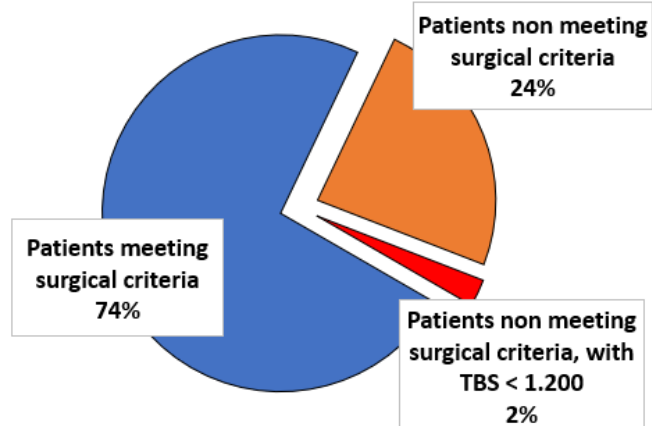
N=133
pazienti
consecutivi

Feb 2021-Gen
2023

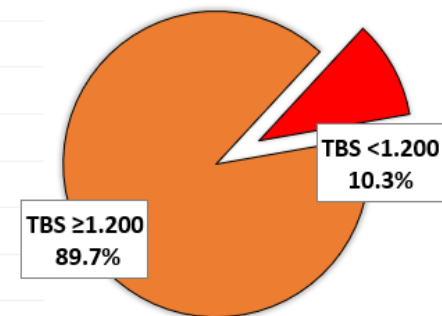
V International Workshop Criteria for Parathyroidectomy



V International Workshop Criteria for Parathyroidectomy + TBS



Application of TBS on patients
non-meeting surgical criteria



16.8%
Nefrolitiasi

Il paziente che rifiuta l'intervento o non è candidabile per età e comorbidità

....o perché non è identificabile
con certezza una ghiandola
paratiroide patologica
univoca.....



I pazienti 'non-chirurgici'

Nel paziente che per qualsiasi motivo non è stato sottoposto a paratiroidectomia, è necessario lo stretto *follow-up sine die* dei parametri di monitoraggio della malattia e delle complicanze, con valutazione:

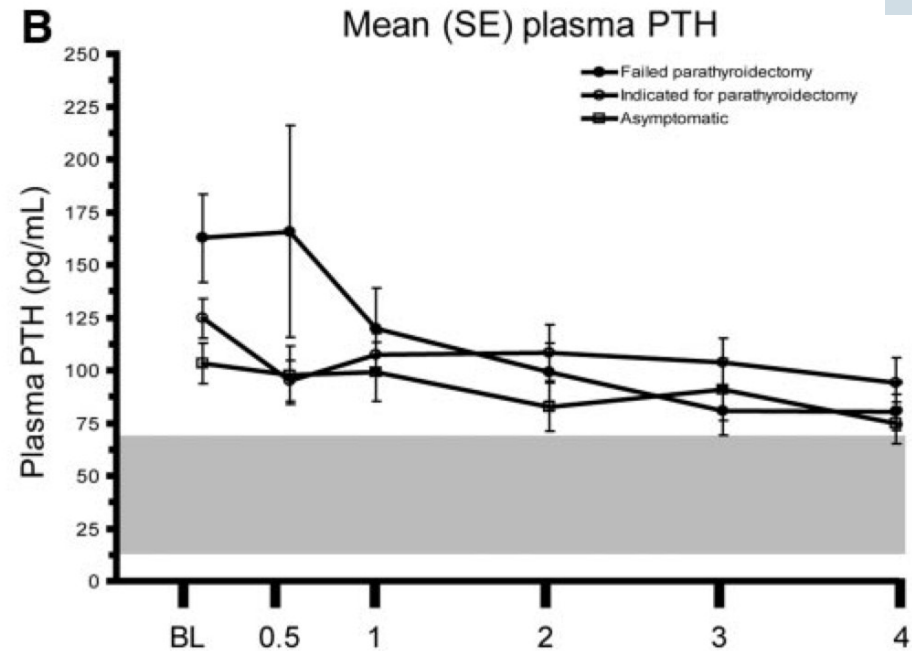
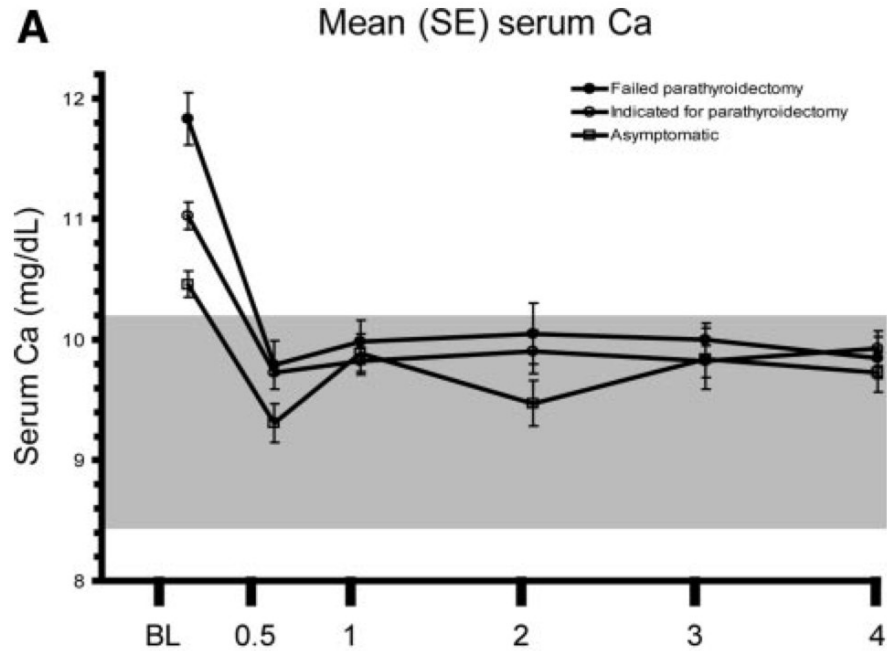
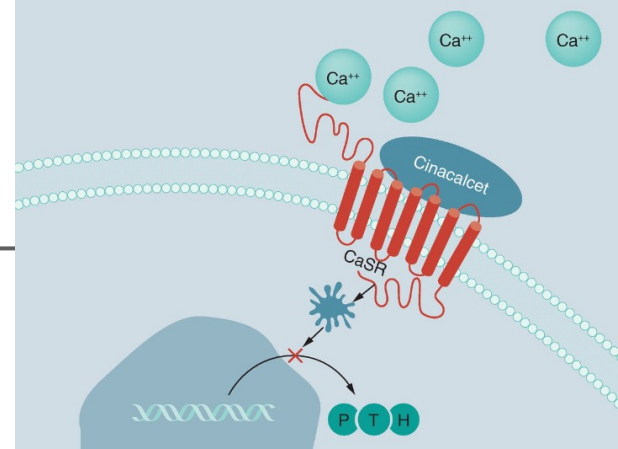
- **annuale** dei livelli di calcemia totale corretta per albumina, fosfatemia ed escrezione urinaria di calcio nelle 24 h;
- **biennale** della densità minerale ossea mediante DXA e della comparsa di fratture da fragilità, anche vertebrali asintomatiche;
- **annuale** della funzione renale;
- **annuale** della comparsa o peggioramento clinico della nefrolitiasi, con esecuzione di ecografia in relazione al rischio di base e alle modifiche del quadro clinico e laboratoristico.

Terapie mediche:

Valutare:

- **cinacalcet** se calcemia > 1 mg/dL rispetto ai limiti superiori della norma del laboratorio;
- **anti-riassorbitivi** seguendo le indicazioni della nota AIFA 79 (**bisfosfonati o denosumab**);
- **citrati** se presenza di calcolosi calcica o uratica;
- **diuretico tiazidico** eventualmente se escrezione urinaria di calcio superiore alla norma, associato ad adeguata idratazione ed eventuale correzione della sodiuria, con monitoraggio della calcemia.

Cinacalcet - calciomimetico



...SE NON OPERO IL PAZIENTE PER CONTROLLARE L'IPERCALCEMIA...

28 compresse da 30 mg = 140 euro

Dosaggio più utilizzato tra 60-90 mg die

Prescrizione specialistica
endocrinologica - piano AIFA

Peacock et al. JCEM 2011

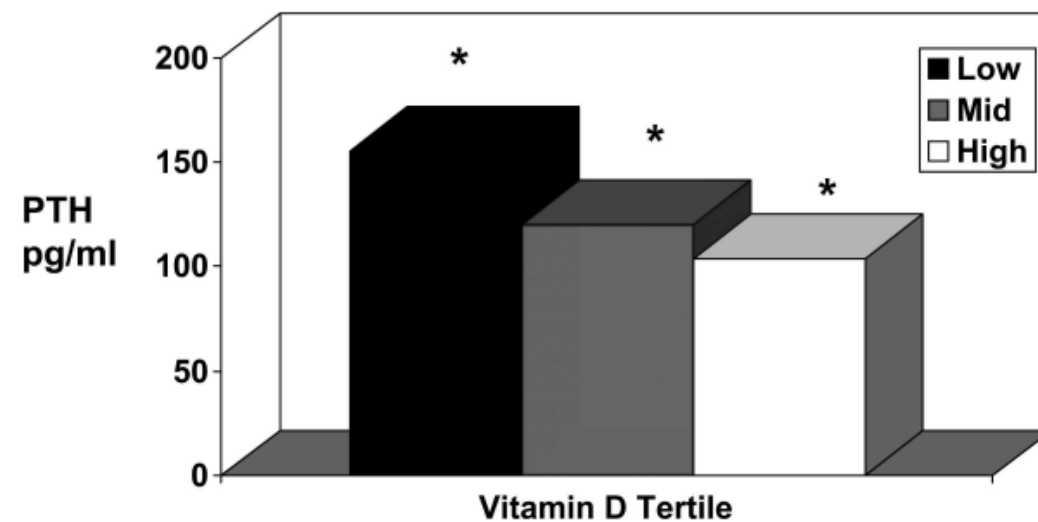
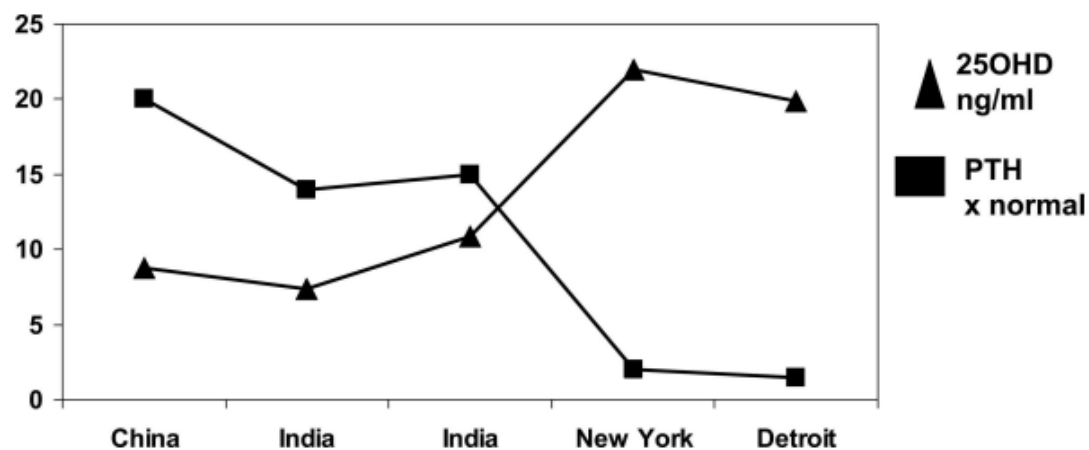


Dubbi frequenti: iperparatiroidismo primario

- La vitamina D aggrava l'ipercalcemia nell'iperparatiroidismo primario?
- Quale target di vitamina D25OH nell'iperparatiroidismo primario?
- Quali benefici della vitamina D?



Ipovitaminosi D e iperparatiroidismo primitivo

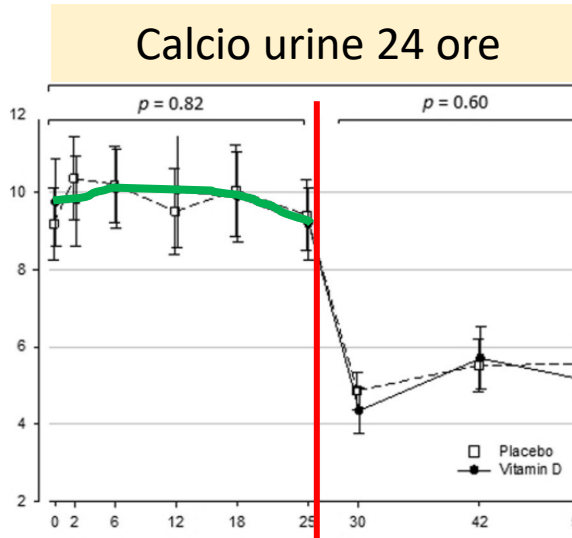
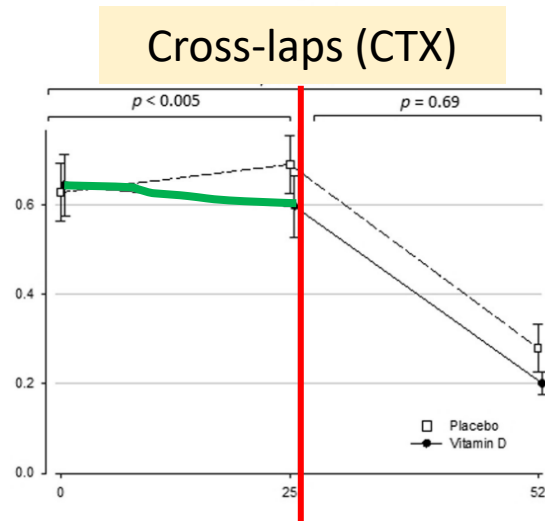
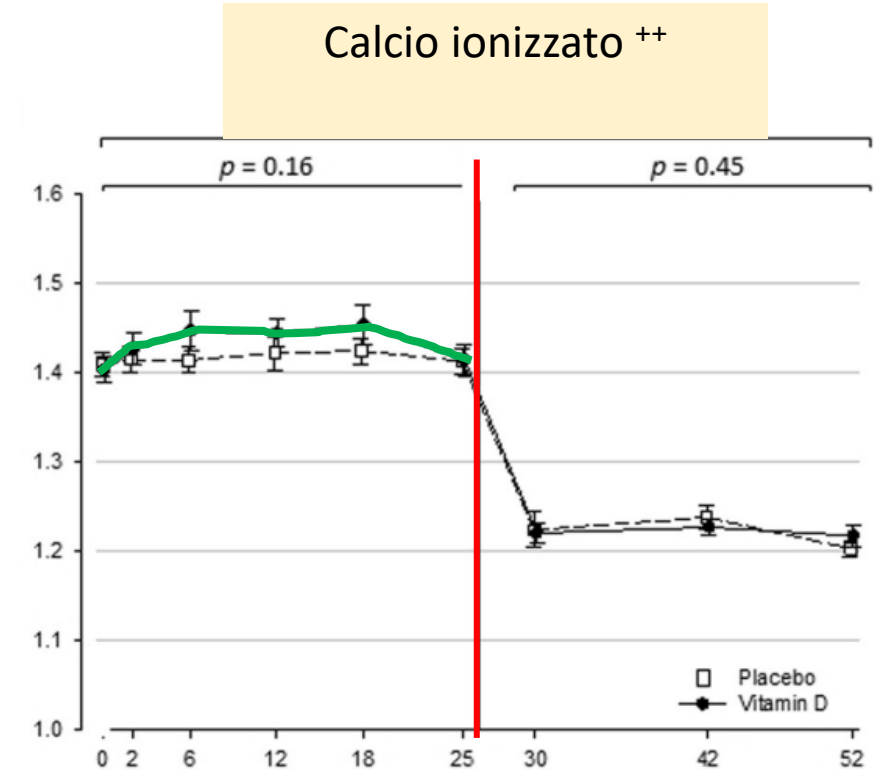
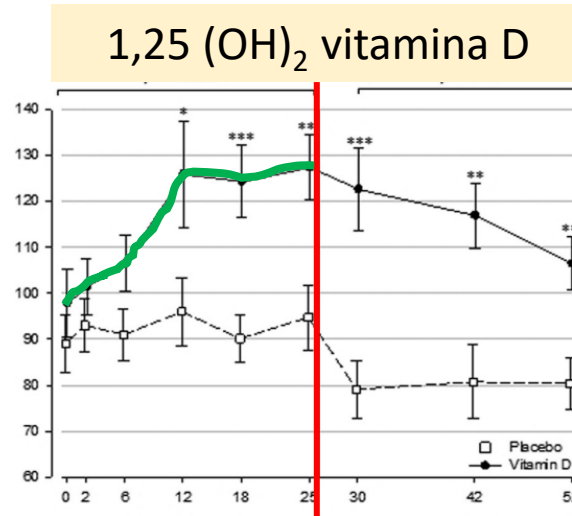
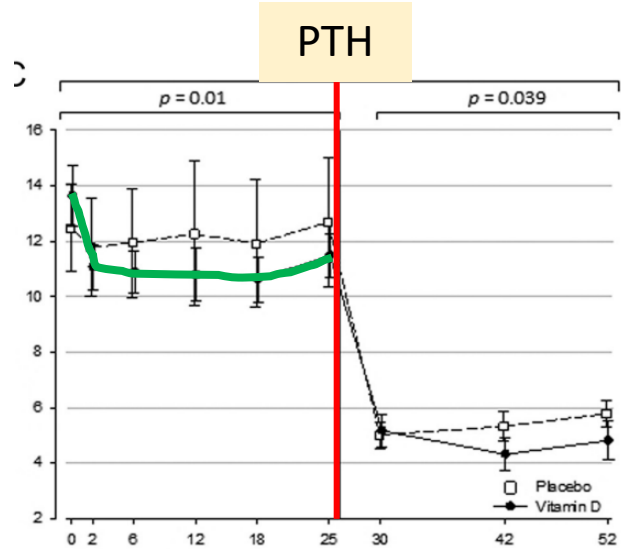


N=124 pazienti con iperparatiroidismo primario lieve

84% livelli di vitamina D25OH < 30 ng/ml

S. Silverberg, Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism, JBMR 2007

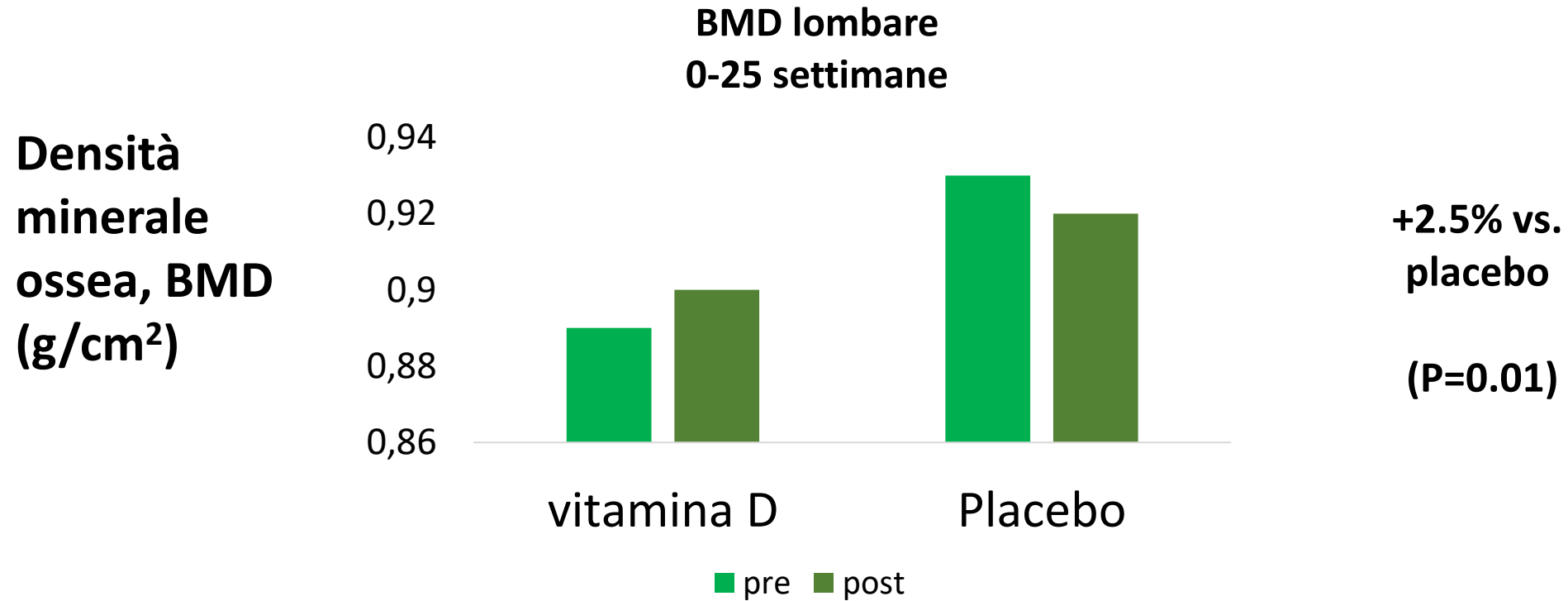
Sicurezza ed efficacia della vitamina D nell'iperparatiroidismo primitivo



Rolighed et al, JCEM 2014



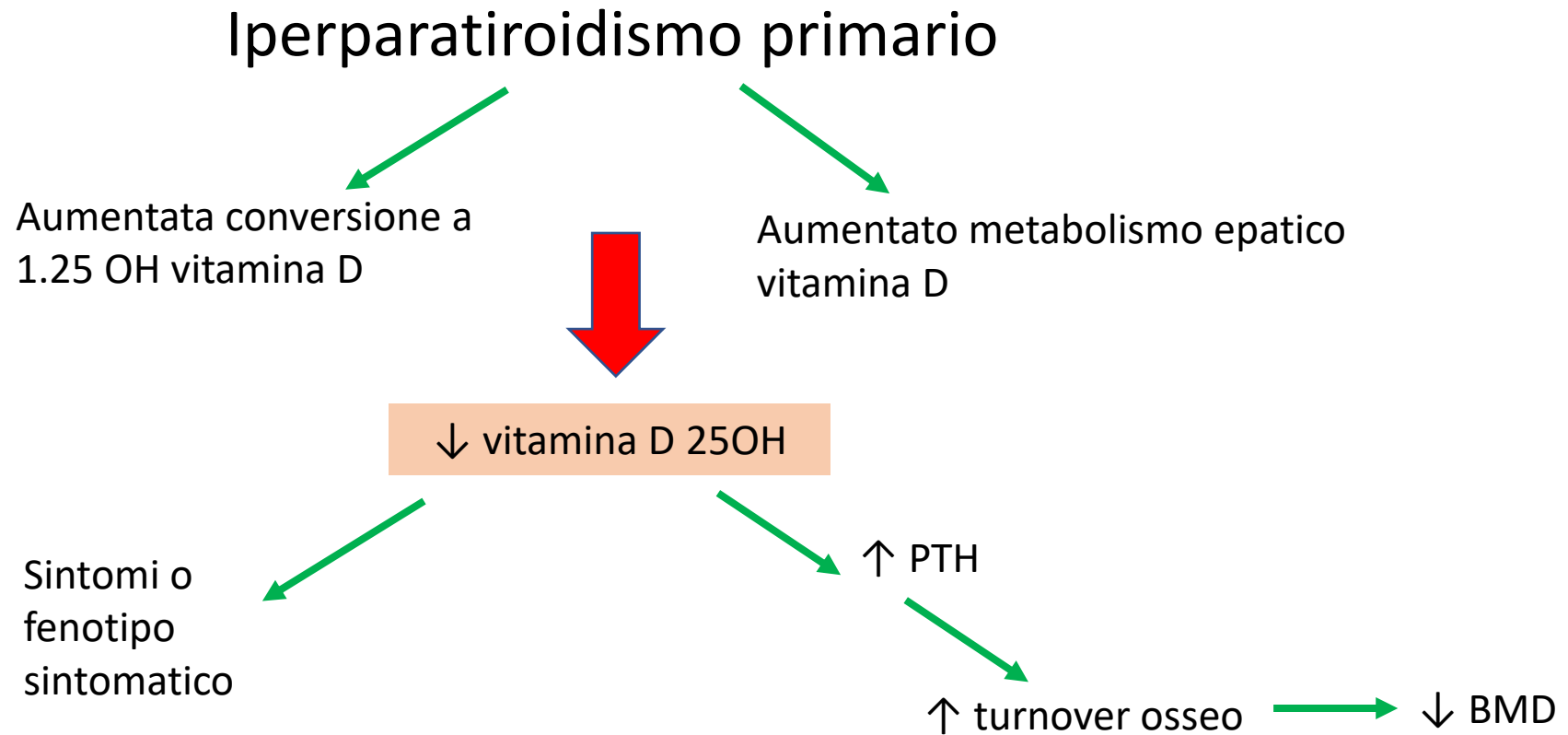
Effetti ossei della supplementazione con vitamina D



NB: livelli di partenza di vitamina D25OH erano mediamente sufficienti (21 ng/mL)

Rolighed et al, JCEM 2014

Riassunto vitamina D e iperparatiroidismo primario



E' efficace e sicuro trattare il deficit di vitamina D nell'iperparatiroidismo primario: colecalciferolo o calcifediolo

La Vitamina D è anche 'in nota 96'...

La vitamina D
nell'iperparatiroidismo è
'sempre' in nota 96



B. previa determinazione della 25(OH)D (vedi Allegato 1)

- persone con livelli sierici di 25(OH)D **<12 ng/mL (o <30 nmol/L)** e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia intensa, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)
- persone asintomatiche con rilievo occasionale di 25(OH)D **<12 ng/mL (o <30 nmol/L)**
- persone con 25(OH)D **<20 ng/mL (o <50 nmol/L)** in terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D
- persone con 25(OH)D **<20 ng/mL (o <50 nmol/L)** affette da malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto
- persone con 25(OH)D **<30 ng/mL (o 75 nmol/L)** con diagnosi di iperparatiroidismo (primario o secondario)
- persone con 25(OH)D **<30 ng/mL (o 75 nmol/L)** affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia *

NOTA 96, febbraio 2023



Terapia medica iperparatiroidismo primario

Intervention	[Calcium] (mg/dL)	[PTH] (pg/mL)	Urinary Ca (mg/day)	Conclusions of systematic reviews (effect on bone density*)	Conclusions of systematic reviews (effect on serum calcium)	References
Alendronate	11.0 ± 0.5	170 ± 95	204 ± 109	Increases bone mineral density**	No effect	Chow and colleagues ⁽¹⁹³⁾ ; Khan and colleagues ⁽¹⁹⁰⁾ ; Rossini and colleagues ⁽¹⁹⁴⁾
Estrogen (raloxifene data are sparse)	10.6 ± 0.16	149 ± 32	240 ± 41	Increases bone mineral density***	Reduced***	Grey and colleagues ⁽¹⁹⁷⁾ ; Rubin and colleagues ⁽¹⁹⁸⁾
Cinacalcet	11.2 ± 0.45	138 ± 46	290.0 ± 120	No effect	Reduced**	Khan and colleagues ⁽²⁰²⁾ ; Peacock and colleagues ⁽²⁰¹⁾
Denosumab	10.9 ± 0.1	115 ± 16	NR	Increases bone mineral density	No effect	Leere and colleagues ⁽²⁰⁵⁾
Vitamin D	11.0 ± 0.3	83 ± 15	376 (320–432)	Increases bone mineral** density***	No effect	Lind and colleagues ⁽¹⁸⁴⁾ ; Roglihed and colleagues ^(182,183)

Bilezikian et al. JBMR 2022

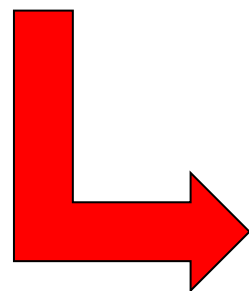


Considerazioni economiche



Costo inquadramento diagnostico iperparatiroidismo primario e complicanze: € 888

Se la scelta è chirurgica: **€ 5116**

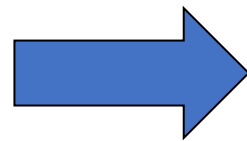


- Spese inquadramento diagnostico
- Follow-up post-operatorio
- Spese indirette paziente e caregiver
- Possibili complicanze acute o croniche, incluse terapie farmacologiche

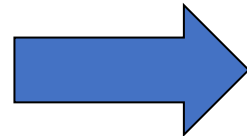
Implicazioni economiche



Se la scelta è conservativa (NO PARATIROIDECTOMIA):



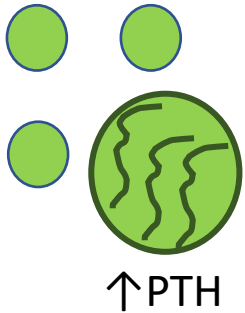
€ 197 / anno se sorveglianza 'inattiva'



€ 953 / anno se terapia farmacologica

Implicazioni economiche

ES. PAZIENTE DI 55 ANNI, ORIZZONTE TEMPORALE 30 ANNI



CHIRURGIA + FOLLOW-UP € 5116



TERAPIE FARMACOLOGICHE x 30 ANNI € 28590



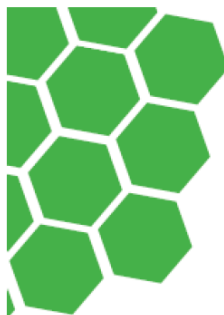
INCIDENZA ANNUALE PHPT: ➡ 12000 NUOVI CASI/ANNO
20/100000 (in Italia)



Iperparatiroidismo primario: forme genetiche

LINEA GUIDA ISS

SISTEMA NAZIONALE
LINEE GUIDA (SNLS)



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

In condivisione con It.a.net
Italian Association for Neuroendocrine Tumours

Edizione 2021



In collaborazione con



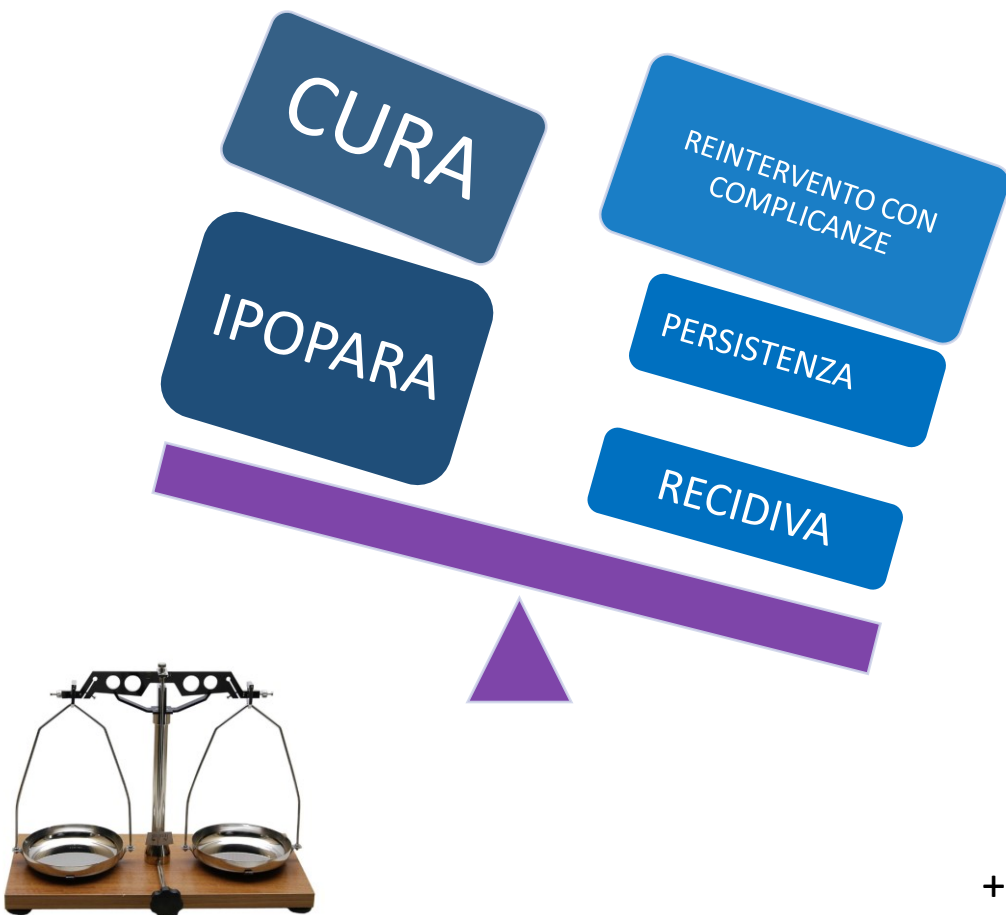
La gestione
clinica e
chirurgica è
completamente
diversa!



**OCCORRE IDENTIFICARE CON
CERTENZA I PAZIENTI**

Opzioni chirurgiche

NECESSARIA VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE IN
CENTRO DI III livello



PARATIROIDECTOMIA TOTALE



PARATIROIDECTOMIA
SUB-TOTALE



PARATIROIDECTOMIA *MENO CHE
SUB-TOTALE* (less than subtotal
parathyroidectomy)



+ timectomia (MEN1)

CONCLUSIONI: IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO



- L'ipercalcemia da iperparatiroidismo primario è comune nei nostri ambulatori.
- Il grado di ipercalcemia correla con la gravità della malattia.
- Asintomatico: complicanze ossee e renali (eco e DEXA).
- La terapia, ad oggi, è solo chirurgica e determina una cura della patologia.
- Particolare attenzione ai giovani con ipercalcemia (forme genetiche).
- Chiedere almeno una volta la calcemia (*e l'albumina*) a tutti i pazienti con calcolosi renale o osteoporosi/fratture da fragilità.
- Necessario un centro di III livello con adeguata esperienza e gestione centralizzata della patologia per garantire un tasso di guarigione pressoché del 100% con imaging e chirurgia dedicata.